

# Kartlegging av hyperglykemi hos intensivpasienter

**Renate Slang**



Institutt for sykepleievitenskap og helsefag  
Det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Masteroppgave  
juni 2009



## *Forord*

Ideen til denne oppgaven er basert på mine erfaringer som intensivsykepleier. Gjennom mitt arbeid ved flere ulike institusjoner, ble jeg oppmerksom på institusjonenes ulike fokus på behandling av hyperglykemi hos intensivpasientene. Jeg ble interessert i å vite hva som var grunnen til dette, og senere ønsket jeg å finne ut hvordan intensivpasientene ved avdelingen der jeg jobber fikk regulert sitt blodsukker.

Arbeidet med denne oppgaven har vært både lærerik og utfordrene, og det har vært en tidkrevende prosess. På veien har jeg hatt behov for og fått inspirasjon av mange rundt meg.

Jeg vil først takke Oslo Universitetssykehus som er min arbeidsgiver. De har tilrettelagt min arbeidssituasjon slik at det har vært mulig å gjennomføre ikke bare denne masteroppgaven, men hele masterstudiet. Arbeidsgiver har vært positivt innstilt, og interessert i studiens progresjon. Jeg ønsker også å takke kollegaer for gode og nyttige innspill i studieperioden.

Videre ønsker jeg å takke min veileder Lis Ribbu som har vært en utrolig god støtte gjennom arbeidet med masteroppgaven. Hun har bidratt med inspirasjon, samt klargjørende og kreative innspill. Hun har evne til å bringe frem mine gode sider under arbeidet med masteroppgaven.

En stor takk til min samboer for hjelp og forståelse. Til slutt vil jeg takke øvrig familie og venner som har vist meg støtte under arbeidet med oppgaven.

Oslo, juni 2009

Renate Slang

## *Sammendrag*

**Hensikt:** Hensikten med studien er å kartlegge intensivpatientenes blodsukker over fem dager, samt å se på sammenhenger mellom hyperglykemi og eventuelle påvirkningsfaktorer.

**Teoretisk bakgrunn:** Tidligere forskningsresultater innenfor fagfeltet hyperglykemi hos intensivpasienter er lagt til grunn for oppgaven, da med spesielt vekt på resultatene fra Van den Berghe et al sine studier. Denne forskningen konkluderer med at hyperglykemi (blodsukker >6.1mmol/L) hos intensivpasienter kan resultere i økt mortalitet og morbiditet. Anbefalt område for intensivpatientenes blodsukker er mellom 4.4-6.1 mmol/L.

**Metode:** En retrospektiv observasjonsstudie med repeterte målinger over fem dager. Det er hentet ut opplysninger fra 90 intensivpasienters journaler i tidsrommet januar 2005-2008. Intensivpatientenes blodsukker er registrert som avhengig variabel, samt at det er samlet inn en rekke mulige forklaringsvariabler; demografiske (alder og kjønn), kliniske (diagnose, tidligere kjent diabetes, inntakstblodsukker, kirurgisk/medisinsk pasient, kcal/Kg, NEMS og SAPS II) og medikamentelle (Noradrenalin®, Adrenalin®, Dopamin®, Propofol®, Insulin Actrapid® og Glukokortikoid). Dataene er lagt inn og analysert i statistikkprogrammet Statistical Package for The Social Sciences (SPSS), versjon 16.01. Frekvensanalyser, sammenlikninger, varians og korrelasjonsanalyser er benyttet for å analysere datamaterialet.

**Resultater:** Kun 6.7 % av pasientene har et blodsukker innenfor anbefalt område. Gjennomsnittlig blodsukker i denne studien var 7.34mmol/L. Blodsukkerverdiene blir gradvis lavere, men det er først på dag fem det er påvist en signifikant ( $p<0.05$ ) nedgang. Intensivpasientene mottar en signifikant ( $p<0.0005$ ) økende mengde Insulin Actrapid® fra dag en til dag fem, og svært få tilfeller av hypoglykemi registrert. Faktorer som opptrer samtidig med hyperglykemi er; ingen dose Adrenalin® ( $p<0.007$ ), lav/ingen dose Noradrenalin® ( $p<0.001$ ), samt høyt inntakstblodsukker.

**Konklusjon:** Studien bekrefter behov for økt fokus på behandling av hyperglykemi hos intensivpasientene. Majoriteten av intensivpasientene ligger for høyt i blodsukker i forhold til seneste forskningsresultater, og har dermed økt risiko for mortalitet og morbiditet. Risikofaktorer som opptrer samtidig med hyperglykemi er lav/ingen dose Noradrenalin® og Adrenalin®, samt høyt inntakstblodsukker.

## *Abstract*

**Purpose:** The purpose of the study is to map the blood sugar in intensive care patients over a period of five days, and investigate correlations between hyperglycemia and potential influencing factors.

**Background:** Previous research regarding the area hyperglycemia in intensive care patients is used as a basis for this study, especially results from the studies of Van den Berghe. This research concludes that hyperglycemia (blood sugar > 6.1 mmol/L) in intensive care patients is associated with increased mortality and morbidity.

Recommended blood sugar levels for intensive care patients are between 4.4-6.1 mmol/L.

**Method:** A retrospective study of observation, with repeated measurements over five days. Information is gathered from 90 intensive care patients' journals, within the period January 2005- 2008. The intensive care patients' blood sugar is the dependent variable. A number of risk factors such as; demographic (age and sex), clinically factors (diagnosis, previous record of diabetes, admission blood sugar, surgical/medical patient, kcal/Kg , NEMS and SAPS II), drugs (Noradrenalin®, Adrenalin®, Dopamin®, Propofol®, Glukokorticoids, and Insulin Actrapid®) is gathered. Statistical analyses were performed with The Statistical Package for The Social Sciences (SPSS) for Windows, version 16.01. Descriptive, frequency, comparisons and correlation analyses are utilized to analyze the data set.

**Results:** Only 6.7% of the intensive care patients were recorded to have a blood sugar level within the recommended range. Mean blood sugar level in this study was 7.34 mmol/L. A gradual decline in values is observed throughout the period, although it is only on day five that a significant ( $p < 0.05$ ) decrease is identified. The intensive care patients receive a significant ( $p < 0.0005$ ) increased level of Insulin Actrapid® from day one until day five, and only few cases of hypoglycemic events were observed. Factors seen in conjunction with hyperglycemia is; nil dosage of Adrenalin® ( $p < 0.007$ ), low/nil dosage of Noradrenalin® ( $p < 0.001$ ), and high blood sugar upon admission.

**Conclusion:** This study confirms the need for increased focus on treatment of hyperglycemia in intensive care patients. In comparison with recent research, the majority of the intensive care patients has too high blood sugar, and has increased risk for mortality and morbidity. Risk factors observed with hyperglycemia is; nil dosage Adrenalin® ( $p < 0.007$ ), low/nil Noradrenalin® ( $p < 0.001$ ) and high blood sugar on admission.

## INNHOLDSFORTEGNELSE

	Side
<b>FORORD</b>	<b>3</b>
<b>SAMMENDRAG</b>	<b>4</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>5</b>
<b>INNHOLDSFORTEGNELSE</b>	<b>6</b>
Liste over tabeller	8
Liste over figurer	9
Liste over vedlegg	10
Liste over forkortelse	10
 <b>1.0      INNLEDNING</b>	 <b>11</b>
1.1      Introduksjon	11
1.2      Hensikt	12
1.3      Problemstilling	13
1.4      Avgrensning	13
 <b>2.0      TEORETISK RAMMEVERK</b>	 <b>15</b>
2.1      Intensivpasient	15
2.2      Intensivavdeling	16
2.3      Blodsukker	17
2.3.1    Hyperglykemi	18
2.3.2    Hypoglykemi	18
2.4      Stresshyperglykemi	19
2.4.1    Patofysiologien til stresshyperglykemi	20
2.5      Andre årsaker til hyperglykemi	21
2.6      Konsekvenser av hyperglykemi	24
2.7      Tidligere forskning	26
2.7.1    Kvalitetssikring gjennom forskning	26
2.7.2    Forskning og anbefalinger for kirurgiske intensivpasienter	27
2.7.3    Forskning og anbefalinger for medisinske intensivpasienter	28
2.8      Behandling av hyperglykemi	29

---

<b>3.0</b>	<b>DESIGN OG METODE</b>	<b>31</b>
3.1	Design	31
3.2	Utvalg	31
3.3	Datainnsamling	34
3.3.1	Registreringsskjema og instrumenter	35
3.4	Analyser	39
3.4.1	Sammenlikninger	40
3.4.2	Korrelasjoner	41
3.5	Etiske betraktninger	42
<b>4.0</b>	<b>RESULTATER</b>	<b>43</b>
4.1	Pasientkarakteristika	43
4.2	Pasientenes blodsukker i løpet av studieperioden	47
4.3	Sammenheng mellom ulike faktorer og det gjennomsnittlige blodsukkeret i løpet av hele studieperioden	54
4.4	Sammenheng mellom ulike faktorer og det gjennomsnittlige blodsukkeret på dag fem	58
4.5	Sammenheng mellom gjennomsnittlig blodsukker og behandling med Insulin Actrapid	62
4.6	Oppsummering av resultater	66
<b>5.0</b>	<b>DISKUSJON</b>	<b>67</b>
5.1	Metodologisk diskusjon	67
5.1.2	Design	67
5.1.3	Utvalg	68
5.1.4	Reliabilitet	69
5.1.5	Validitet	70
5.2	Generell diskusjon	74
5.2.1	Bruk av insulin	75
5.2.2	Bruk av Noradrenalin	76
5.2.3	Innkomstblodsukker	77
5.2.4	Redsel for hypoglykemi	77
5.3	Implikasjoner for videre praksis	78
5.4	Forslag til videre forskning	79
<b>6.0</b>	<b>KONKLUSJON</b>	<b>81</b>
<b>7.0</b>	<b>REFERANSELISTE</b>	<b>82</b>

## Liste over tabeller

- Tabell 1** Pasient karakteristika (N=90)
- Tabell 2** Sammenhengen mellom alvorlighetsgrad av pasienttilstand (SAPS II) og helsepersonells ressursbruk (NEMS) (N=90)
- Tabell 3** Pasientenes primærdiagnose og blodsukkernivå gjennom studieperioden på fem dager (N=90)
- Tabell 4** Antall pasienter som behandles med ulike medikamenter i løpet av studieperioden på fem dager (N=90)
- Tabell 5** Pasientenes gjennomsnittlige blodsukker i studieperioden (N=90)
- Tabell 6** Pasientenes gjennomsnittlige blodsukker delt i tre grupper (N=90)
- Tabell 7** Pasientenes gjennomsnittlig blodsukker delt i fire grupper (N=90)
- Tabell 8** Gjennomsnittlig blodsukker gjennom studieperioden (fra første til femte dag) (N=90)
- Tabell 9** Forskjell i pasientens gjennomsnittlige blodsukker med og uten medikamentell behandling (N=90)
- Tabell 10** Korrelasjon mellom pasientenes gjennomsnittlige blodsukker og eventuelle påvirknings faktorer
- Tabell 11** Forskjell i inntakstblodsukker mellom tre pasientgrupper (N=90)
- Tabell 12** Antall pasienter med gjennomsnittlig blodsukker (fordelt i tre grupper) i løpet av studieperiodens fem dager N=90 (%)
- Tabell 13** Forskjell i pasientkarakteristika mellom pasientgruppe 2 og pasientgruppe 3, på dag fem
- Tabell 14** Forskjell i antall pasienter med medikamentell behandling, mellom pasientgruppe 2 og 3, på dag fem
- Tabell 15** Intensivpasientenes gjennomsnittlige blodsukker og dose Insulin Actrapid® per dag, i studieperiodens fem dager (N=90)



## Liste over figurer

- Figur 1** Skala over blodsukkerverdier
- Figur 2** Endogene og eksogene faktorene som kan bidra til utvikling av hyperglykemi hos intensivpasienter
- Figur 3** Hvordan akutt sykdom, stress og skade kan føre til hyperglykemi og dårlig outcome
- Figur 4** Flytdiagram over inkluderte, ekskluderte og den endelige studiepopulasjonen
- Figur 5** Tidspunkt for innsamling av data
- Figur 6** Cobas b 221 blodgass maskin, hvor pasientens blodsukker blir analysert.
- Figur 7** Samtlige blodsukker tatt av 90 intensivpasienter (N=2750)
- Figur 8** Kartlegging av hypoglykemi (N=2750)
- Figur 9** Boxplott som viser pasientenes gjennomsnittlig blodsukker over de fem første dagene (N=90)
- Figur 10** Hvordan pasientene forflytter seg mellom de tre ulike gruppene fra dag en til dag fem
- Figur 11** Forholdet mellom pasientgruppen (subgruppen med 20 pasienter fra figur 10 sitt gjennomsnittlige blodsukker og gjennomsnittlig dose Insulin Actrapid® dose per dag (N=20)

## Liste over vedlegg

Vedlegg 1 Personvernombudet

Vedlegg 2 Registreringsskjema

Vedlegg 3 SAPS II

Vedlegg 4 NEMS

Vedlegg 5 Brev fra Regional komité for medisinsk forskningsetikk (REK)

Vedlegg 6 Registreringsskjema for prosjekter ved AUS

## Liste over forkortelser og tegn

SAPS II	Simplified Acute Physiology Score
NEMS	Nine Equivalents of Nursing Manpower Use Score
REK	Regional komité for medisinsk forskningsetikk
AUS	Aker Universitetssykehus HF
SPSS	Statistical Package for The Social Sciences
mmol/L	millimol per liter
IE	internasjonale Enheter
mg	milligram
®	registrert varemerke
RCT	Randomized Controlled Trial

## 1.0 INNLEDNING

### 1.1 Introduksjon

Som intensivsykepleier møter man daglig pasienter som er akutt kritisk syke og har behov for intensiv medisinsk og/eller kirurgisk behandling. En av utfordringene man møter er pasienter med hyperglykemi (blodsukkerverdier høyere enn normale fysiologisk glukoseverdier) (Stakkestad og Åaberg, 2002). Blodsukkeret kan stige som en respons på sykdom, stress og skade uavhengig av om pasienten har diabetes fra tidligere eller ikke. Høyt blodsukker virker toksisk på cellene i kroppen vår, som igjen kan føre til organsvikt og død. Hyperglykemi hos intensivpasienter kan føre til en rekke alvorlige komplikasjoner og er påvist hos opp til 97 % av alle intensivpasienter (Van den Berghe et al, 2001). I denne studien har samtlige intensivpasienter hyperglykemi på et tidspunkt i løpet av studieperioden.

Det har vært forsket på behandling av hyperglykemi og konsekvenser av hyperglykemi hos sykehuspasienter i over 40 år. Fram til 2001 mente man det var fordelaktig for pasienten å ha et forhøyet blodsukker opp mot 10-11 mmol/L i den akutte kritiske fasen av sykdommen (Skeie, Søreide og Cooper, 2007). I år 2001 viste resultater fra en stor RCT studie at mortaliteten og morbiditeten til intensivpasientene falt dersom man klarte å holde blodsukkeret ned mot normalområdet 4.4-6.1 mmol/L (Van den Berghe et al, 2001). Denne studien ga grobunn til flere studier innen samme tema, og den nye kunnskapen har blitt implementert i intensivbehandling i Norge og verden over (Alm, Bull, and Laake, 2008; Ball, de Beer, Gomm, and Collins, 2007).

Behandling av intensivpasienter er et stort fagområde som utvikler seg raskt. Dette krever at behandlende helsepersonell regelmessig holder seg oppdatert. Gjennom mine fem år som ansatt ved intensivavdelingen har jeg opplevd en tendens til sterkere kontroll av hyperglykemi hos intensivpasientene, men dette er ikke konsekvent. Tidligere arbeidsforhold har også gjort meg oppmerksom på at fokus på behandling av hyperglykemi hos intensivpasienter varierer fra institusjon til institusjon.

Selv om institusjoner har fokus på behandling av hyperglykemi hos intensivpasientene, viser det seg at en del av pasientene fortsatt blir liggende med for høyt blodsukker i perioder (Alm et al, 2008). Dette er først og fremst ufordelaktig for pasientens helse, men også en belastning for sykehuset og samfunnet da det er påvist at hyperglykemi fører til økt mortalitet, økt morbiditet, økt tid med respiratorbehandling og økt liggetid på sykehuset. Å regulere pasientenes blodsukker i forhold til nyere forskningsresultater vil dermed spare både liv og helse, samtidig som det er kostnadseffektivt (Krinsley and Jones, 2006).

## 1.2 Hensikt med studien

Studien er et kvalitetssikringsprosjekt, hvor intensivpasientenes blodsukker og behandlingsforløp kartlegges den første tiden de er innlagt ved intensivavdelingen.

Hensikten med studien er;

- å kartlegge intensivpasientenes blodsukker over tid (de fem første dagene de er innlagt). Ved å kartlegge intensivpasientenes blodsukker over fem dager, og samtidig se resultatene i lys av seneste forskning, kan man finne ut *om* og eventuelt *hvor* i behandlingsforløpet man har behov for å intervenere, for å sikre intensivpasienten optimal behandling.
- å se på sammenhenger mellom hyperglykemi og eventuelle påvirkningsfaktorer som demografiske (alder og kjønn), kliniske (diagnose, tidligere kjent diabetes, inntakstblodsukker, kirurgisk/medisinsk pasient, kcal/Kg, SAPS II og NEMS) og medikamentelle (Noradrenalin®, Adrenalin®, Dopamin®, Propofol®, Insulin Actrapid® og Glukokortikoider). Ved å se på sammenhenger kan man kartlegge om enkelte faktorer opptrer hyppig samtidig med hyperglykemi, og dermed avdekke mulige forklaringer til tilstanden (Benestad og Laake, 2004).

Data fra denne studien vil kunne opplyse helsepersonell om intensivpasientenes faktiske blodsukkernivå, og hvilke faktorer som opptrer samtidig med hyperglykemi. Ønsket er at resultatene av studien kan gi avdelingen retningslinjer om hvilke rutiner man med fordel kan jobbe mer med for å oppnå økt kvalitetssikring og bedret pasientbehandling.

## 1.3 Problemstilling

Det søkes svar på følgende to hovedproblemstillingene i denne master oppgaven:

1. Hvor stor prosentandel av intensivpasientene ved et universitetssykehus har et regulert blodsukker holdt innenfor anbefalte rammer i løpet av de første fem døgn ved en intensivavdeling?
2. I hvilken grad opptrer ulike demografiske faktorer (alder og kjønn), kliniske faktorer (diagnose, tidligere kjent diabetes, inntakstblodsukker, kirurgisk/medisinsk pasient, kcal/Kg, NEMS og SAPS II) og medikamentelle faktorer (Noradrenalin®, Adrenalin®, Dopamin®, Propofol®, Insulin Actrapid® og Glukokortikoid) samtidig med hyperglykemi hos intensivpasientene?

## 1.4 Avgrensning

På grunn av at dette er en masteroppgave er det foretatt noen begrensninger i forhold til studiens omfang. Det er kjent at tidligere sykdommer som diabetes, addison, cushing, hyperthyreose, infeksjoner, organsvikt og behandling med dialyse kan påvirke intensivpasientenes blodsukker og bidra til utvikling av hyperglykemi (Anger and Szumita, 2006). Det kan også nytilkommende sykdommer, skader eller tilstander som infeksjoner, multitaumer, vaskulære sykdommer og større operasjoner (Read and Cheng, 2007). En rekke ulike medikamenter som Glukokortikoider, Thiazider, Kalsium antagonist, H2 antagonist, Antipsykotikum, Katekolaminer, Immunsuppressiva, Antivirale, Antibiotika, Antiepileptikum og Sedativa er også kjent for å kunne bidra til utvikling av hyperglykemi. Disse faktorene (bortsett fra de mest sentrale medikamentene Glukokortikoid, Katekolaminer, Sedativa og diabetes som tilleggssykdom) er ikke samlet inn og tatt hensyn til i denne studien, da dette ville være for ressurskrevende.

Det kunne også vært av interesse samle inn data gjennom hele intensivoppholdet til hver av de 90 intensivpasientene, for å se den totale utviklingen av blodsukkeret. Dette ville også blitt for ressurskrevende, og data ble derfor samlet inn de fem første dagene pasientene var innlagt ved intensivavdelingen.

En tidsperiode på fem dager er valgt fordi forskning har konkludert med at blodsukkerregulering ned mot normalområdet (4.4-6.1 mmol/L) er fortrinnsvis gunstig for intensivpasienter som har ligget ved en intensivavdeling i fem dager eller mer (Van den Berghe et al, 2001). Avgrensninger i studien er tatt opp og diskutert ytterligere i diskusjonskapittelet.

## KAPITTEL 2.0    TEORETISK RAMMEVERK

I dette kapittelet vil jeg utdype hovedbegreper som benyttes i oppgaven. Jeg vil også presentere forskningsresultater som legges til grunn for denne studien. Det finnes en del forskning på området fra de senere år. Det er særlig etter Leuvens store studie kom ut i 2001, at forskningen på området hyperglykemi hos intensivpasienter har skutt fart. Derfor er hovedsakelig litteratur som er utgitt etter 2001, benyttet som grunnlag for denne studien.

For å finne frem til aktuell litteratur er det utført søk i ulike databaser (Medline, PubMed, SveMed+, EMBASE og CINAHL). Det var mange treff på ordet ”hyperglykemi” og ”intensive care”, derfor måtte søkene begrenses. I CINAHL fikk jeg 1748 treff på ”hyperglykemi” og 6282 treff på ”intensive care”. Ordene ”hyperglykemi” og ”intensive care” ble slått sammen, noe som reduserte treffene til 42. Når søket videre ble begrenset til artikler skrevet på enten norsk, svensk, dansk eller engelsk, gjenværet kun 11 aktuelle artikler. Enkelte av disse artiklene er benyttet som grunnlag i denne oppgaven. Liknende søk var utført i de andre databasene. Litteraturhenvisninger kommer også fra enkelte bøker og internettpublikasjoner som omtaler dette tema.

### 2.1      Intensivpasient

En pasient defineres som en intensivpasient når det foreligger truende eller manifest, akutt svikt i en eller flere vitale organfunksjoner, og svikten antas å være helt eller delvis reversibel (Den norske lægeforening, 2001). Dette er en definisjon Den Norske Lægeforening og Landsforeningen for Intensivsykepleiere stiller seg bak. Pasientgruppen er svært heterogen og pasientene kan være enten kirurgiske eller medisinske. Typiske diagnoser som intensivpasienter har kan være respirasjons- og sirkulasjonssvikt, multitraumer, brannskader, for tidlig fødte barn og store per/post operative komplikasjoner. Pasienter i alle aldre kan bli intensivpasienter. Majoriteten av intensivpasientene har på grunn av akutt sykdom eller skade ingen mulighet til å puste på egenhånd, og har behov for respiratorhjelp for å opprettholde en tilfredsstillende respirasjon deler av oppholdet.

De er ofte hemodynamisk ustabile, som gjør dem avhengige av multi-medikamentell behandling for å opprettholde adekvat sirkulasjon.

En intensivpasient gjennomgår ofte svært smertefulle og kompliserte behandlingsformer som krever tilførsel av høy dose smertelindrende og sederende medikamenter. Intensivpasienten er derfor ofte sedert og sovende med nedsatt bevissthet deler av oppholdet (Urden, Stacy and Lough, 2002). Typiske smertelindrende og sederende medikamenter benyttet i intensivbehandling er Fentanyl®, Remifentanyl®, Morfin®, Midazolam® og Propofol® (Daae et al, 2009).

For pasient og pårørende er intensivoppholdet en krise som de må ha hjelp til å komme gjennom, både under og etter intensivoppholdet (Lundberg, 2005).

## 2.2 Intensivavdeling

En intensivavdeling er en avdeling som behandler pasienter med svikt i ett eller flere organfunksjoner. Intensivavdelinger oppstod tidlig på 1900 tallet, da man anerkjente behovet for spesialbehandling av pasienter med akutte og livstruende sykdommer eller skader. Det viste seg at pasientenes overlevelseshastighet økte dersom de ble observert, monitorert og behandlet ved mindre enheter der kompetansen var spesialisert (Urden, 2002). Siden den gang har utviklingen av teknologi og medisinske intervensjoner ført til en stadig mer spesialisert behandling av ulike pasientgrupper. Dagens intensivavdelinger består av høyteknologisk utstyr og spesialutdannet multidisiplinært personale, som har kunnskap og erfaring med behandling av akutt syke og livstruende pasienter. Det multidisiplinære teamet består typisk av sykepleier, lege, fysioterapeut, ernæringsfysiolog, sosionom og prest. En intensivavdeling består av færre pasienter, og fler helsepersonell enn vanlige sengeposter ved et sykehus. Det multidisiplinære teamet skreddersyr behandlingen til hver enkelt pasient, slik at best mulig behandlingsresultat kan oppnås. Pasientene overvåkes kontinuerlig 24 timer i døgnet, med en sykepleier: pasient ratio som er 1:1 (European Federation of Critical Care Nursing association, 2007).



## 2.3 Blodsukker

Blodsukker er konsentrasjonen av glukose i blodet, og i Norge måles blodsukkeret i mmol/L (Welle-Strand og Marthilm, 1990). Glukose er cellenes hoved-energikilde, og er derfor en essensiell brikke for å opprettholde liv. Hos friske personer er konsentrasjonen av glukose i blodet nøye regulert gjennom en kompleks prosess. Blodsukkeret vil kun i svært korte perioder i løpet av døgnet avvike noe i forhold til normalområdet (Guyton and Hall, 1996).

Gjennom en negativ feedback prosess hvor mage-tarm kanalen, pancreas, lever, det endokrine system, nervesystemet og sirkulasjonssystemet samarbeider, opprettholder organismen normalt et stabilt blodsukkernivå. Glukosenivået i blodet er monitorert av et senter i hjerne kalt hypothalamus, som igjen gir beskjeder til lever og pancreas om regulering av blodsukkeret.

Pancreas er et sentralt organ i reguleringen av blodsukkeret, og munner ut i øverste del av tynntarmen. Pancreas består blant annet av to type celler kalt alfa- og betaceller, som bidrar i regulering av blodsukkeret. Alfacellene frigjør glucagon, som i sin tur påvirker leveren til å frigjøre glukose. Betacellene produserer hormonet insulin som muliggjør transport av glukose inn i cellene, samt at insulinet påvirker leveren til å lagre glukose (Waxman, 2000).

Etter et måltid vil glukosenivået i blodet stige noe, hypothalamus vil registrere dette og sende beskjed til pancreas. Betacellene i pancreas vil snart starte frigjøring av insulin, glukose vil bli transportert inn i cellene og blodsukkeret vil raskt bli regulert ned til normalområdet. På den annen side, når man har fastet hele natten vil hypothalamus registrere et dalende blodsukkernivå, sende beskjed til pancreas som vil frigjøre hormonet glucagon. Glucagon vil videre påvirke leveren til å frigjøre glukose i samme rate som kroppens behov for glukose. Frigjøring av insulin fra pancreas vil da avta, og blodsukkeret vil bli regulert opp til normalområdet.

Dette er en nøyaktig prosess som sikrer kroppen et nødvendig stabilt blodsukker døgnet rundt. Sykdom, stress eller skade som påvirker noen av de sentrale organene som inngår i blodsukkerreguleringen vil forringe den delikate prosessen, og kan føre til en forstyrret blodsukkerregulering (Montori, Bistrain and McMahon, 2002).

### 2.3.1. Hyperglykemi

*Hyper* er det latinske ordet for høy. Glykemi er konsentrasjonen av glukose i blodet. Hyperglykemi kan derved defineres som høyt blodsukker (Welle-Strand et al, 1990). Høyt blodsukker virker toksisk på cellene i kroppen (Guyton et al, 1996). Det er vist at forhøyet blodsukker under et sykehusopphold er forbundet med økt mortalitet og morbiditet, uavhengig av om pasienten har kjent diabetes fra tidligere eller ikke (Clement et al, 2004; Singer et al, 2009 og Van den Berghe et al, 2001).

For å kunne fastsette hva som er høyt blodsukker, må først normalt blodsukker defineres. WHO fastsatte i 1999 øvre grense for fastende plasma-glukoseverdier hos friske til 6,1mmol/L (World Health Organization, 1999). Dette er en definisjon European Association for the Study of Diabetes også stiller seg bak (Rydén et al, 2007). Definisjonen på normalt blodsukker kan variere, men kun med små forskjeller (Stakkestad et al, 2002). Ved sykehuset hvor studien er utført, er normalt blodsukker definert mellom 4.0-6,0 mmol/L. Siden det finnes ulike definisjoner for hva et normalt blodsukker er, har jeg i denne studien valgt Leuvens referanserverdier for normalt blodsukker hos intensivpasienter. Leuven definerer normalt blodsukker hos intensivpasienter til 4.4-6.1mmol/L. Dette er referanseområde som benyttes ved mange intensivavdelinger i Norge og verden over (Alm et al, 2008; Ball, de Beer, Gomm, and Collins, 2007). Når det i oppgaven refereres til normalområde eller anbefalt område er det denne referanserammen jeg refererer til (Van den Berghe et al, 2001).

### 2.3.2 Hypoglykemi

*Hypo* er det latinske ordet for lav. Hypoglykemi defineres derved som lavt blodsukker (Welle-Strand et al, 1990). Mild hypoglykemi defineres som blodsukker  $< 3.3$  mmol/L. Alvorlig hypoglykemi defineres som blodsukker  $< 2.2$  mmol/L (Van den Berghe, 2001). Enkelte helseforetak i Norge benytter også disse definisjonene (Alm et al, 2008).

Hypoglykemi er assosiert med økt mortalitet om det ikke oppdages og behandles. For lavt blodsukker vil på cellenivå føre til energistopp og død (Van den Berghe et al, 2001). Pasienten vil utvikle nedsatt konsentrasjon, uklar tale, tåkesyn, lav kroppstemperatur, oppføre seg annerledes, kramper, koma og til sist død som resultat av hypoglykemi.

Hos våkene oppegående pasienter kan disse symptomene lett oppdages, men hos sederte intensivpasienter kan tegn på hypoglykemi lett overses, og det er derfor en stor trussel for pasientens helse (Frid, 2005). Få artikler rapporterer om dødsfall som resultat av hypoglykemi. Det er rapportert om flere tilfeller av hypoglykemi i pasientgrupper der blodsukkeret forsøkes holdes lavt, framfor der de holdes på et høyere nivå (Van den Berghe et al, 2001; Pittas, Siegel and Lau, 2004). Raten for rapportert hypoglykemi blant intensivpasienter er svært varierende i ulike studier, blant annet avhengig av studiets referanseramme for ønskelig blodsukker. Tilfeller av hypoglykemi i ulike studier kan variere fra 5-28 % (Wilson, Weinreb and Hoo, 2007). Flere artikler rapporterer om helsearbeideres frykt for hypoglykemi (Clement et al, 2004; Pittas et al, 2004; Van den Berghe et al, 2001).

Figur 1 Skala over blodsukerverdier

Alvorlig hypoglykemi <2.2mmol/L	Mild hypoglykemi <3.3mmol/L	Normalt blodsukker 4.4-6.1mmol/L	Mild hyperglykemi >6.1mmol/L	Moderat hyperglykemi >11.1 mmol/L
------------------------------------	--------------------------------	-------------------------------------	---------------------------------	--------------------------------------

Figuren over er ett eksempel på en blodsukerverdi skala som kan benyttes hos intensivpasienter. Skalaen er egenprodusert (Van den Berghe et al, 2001 og Arabi et al, 2008).

## 2.4 Stresshyperglykemi

Normalt er det pasienter med sykdommen diabetes som utvikler hyperglykemi, men når kroppen utsettes for akutt sykdom, stress eller skade kan normalt friske mennesker utvikle hyperglykemi. Stresshyperglykemi er blodsukker over normalområdet som utvikles på grunn av akutt sykdom, stress eller skade, men som normaliseres når denne tilstanden opphører (Montori et al, 2002).

Denne formen for forhøyet blodsukker har flere navn, og kan også være omtalt som *diabetes of injury* (Van den Berghe, 2006), *diabetes of stress* (Langouche and Van den Berghe, 2006), og/eller *hospital-related hyperglycemia* (Stakkestad et al, 2002). I denne studien omtales denne tilstanden som ”*stresshyperglykemi*”.

#### 2.4.1 Patofysiologien til stresshyperglykemi

Hyperglykemi har vært beskrevet i faglitteratur i over 150 år, men mekanismene bak og konsekvensene av hyperglykemi har lenge vært en hemmelighet. Det er i dag kjent at all akutt sykdom, stress eller skade kan bidra til utvikling av hyperglykemi hos intensivpasienten. Intensivpasienter er en gruppe pasienter som er spesielt utsatt for å utvikle stresshyperglykemi på grunn av sitt sykdomsomsfang. Utviklingen av hyperglykemi hos pasientene kan være grunnet både endogene og eksogene faktorer (Anger et al, 2006).

Kun få timer etter at en akutt sykdom, stress eller en skade inntreffer, øker kroppens metabolisme proporsjonalt avhengig av sykdommens eller skadens omfang. Kroppens delikate balanse blir forstyrret. En nevrogen stimulering setter i gang frigjøring av cytokiner og ulike hormoner som glukagon, noradrenalin, adrenalin, dopamin, kortison og veksthormoner. Hormonene har til hensikt å legge forholdene til rette slik at en optimal bekjempelse av skaden eller sykdommen kan finne sted. Disse hormonene virker også slik at de til sammen øker pasientens blodsukker (Montori et al, 2002). Ved å øke leverens glukosefrigjøring bidrar hormonene andrenalin, noradrenalin, dopamin, kortison og veksthormonet til utvikling av hyperglykemi hos pasienten. Samtidig som leveren frigjør mer glukose i blodet, blir majoriteten av kroppens celler mer tolerante/resistente ovenfor insulin. Nå kreves det stadig mer insulin for å holde et stabilt blodsukker innenfor kroppens normalområde. Cytokinene interleukin og tumor nekrose faktor, er de viktigste hormonene som bidrar til utvikling av insulinresistens i cellene. Deres egenskaper hindrer kroppens celler i å ta opp glukose fra blodet, som igjen fører til økt blodsukker og en mindre energikilde til cellene. Til sist ser man at hormonene adrenalin, noradrenalin og dopamin som øker leverens glukose frigjøring, også nedsetter utskillelse av insulin fra pancreas (Van den Berghe, 2004).

Til sammen fører alle disse prosessene til en høyere frigjøring av glukose i blodet, mindre opptak av glukose i cellene og mindre produksjon av insulin.

Denne tilstanden kan ikke oppheves før sykdommen eller skaden opphører, men kan kontrolleres med ekstern tilførsel av insulin. Pasienter med diabetes vil rammes kraftigere enn pasienter uten kjent diabetes ved akutt sykdom, stress eller skade. Etter sykdommens eller skadens bekjempelse, normaliseres den hormonelle frigjøringen og blodsukkeret reguleres vanligvis ned til normalområdet igjen av kroppen selv (Montori et al, 2002).

## 2.5 Andre årsaker til hyperglykemi

I tillegg til endokrine faktorer som nevnt ovenfor, kan også ulike eksokrine faktorer som medikamenter, ernæring og dialyse bidra til økt blodsukker (Van den Berghe et al, 2001).

Medikamentene Glukokortikoider, Thiazider, Kalsium antagonist, H<sub>2</sub> antagonist, Antipsykotikum, Katekolaminer, Immunsuppressiva, Antivirale, Antibiotika, Antiepileptikum og Sedativa er kjente påvirkningsfaktorer (DiNardo, Korytkowski og Siminerio, 2004 and Read et al, 2007).

Propofol® er et medikament som benyttes i intensivbehandling for sin sederende effekt. Medikamentet har et høyt innhold av lipider som kan omdannes til glukose, som igjen kan forårsake hyperglykemi. Katekolaminer (Adrenalin®, Noradrenalin® og Dopamin®) og Glukokortikoid er to medikamentgrupper som også er hyppig benyttet i behandling av intensivpasienter. Både Katekolaminer og Glukokortikoid finnes naturlig i kroppen. Ved akutt livstruende sykdom, stress eller skade kan pasienten ha behov for ekstra tilførsel av disse medikamentene for å bekjempe den akutte tilstanden.

Katekolaminer er benyttet for å stabilisere intensivpasientenes blodtrykk, mens Glukokortikoid ofte blir benyttet for sin antiinflammatoriske effekt. Begge disse medikamentgruppene er også kjent for å bidra til utvikling av hyperglykemi, ved å øke cellers insulinresistens. Dette er en bivirkning ved bruk av medikamentene.

Katekolaminer er som tidligere nevnt også kjent for å nedsette produksjon av insulin (Anger, 2006).

Ved sykdom, stress eller skade blir kroppens normale metabolisme og næringsinntak forandret. Optimal ernæring av intensivpasienten er en utfordring. Forskning viser at intensivpasienter ofte er feil- eller underernærte. Det kreves en kompleks behandling gjennom det multidisiplinære teamet rundt pasienten, for å oppnå adekvat behandling. Man må ofte benytte både enterale og parenterale ernæringsformer for et optimalt resultat.

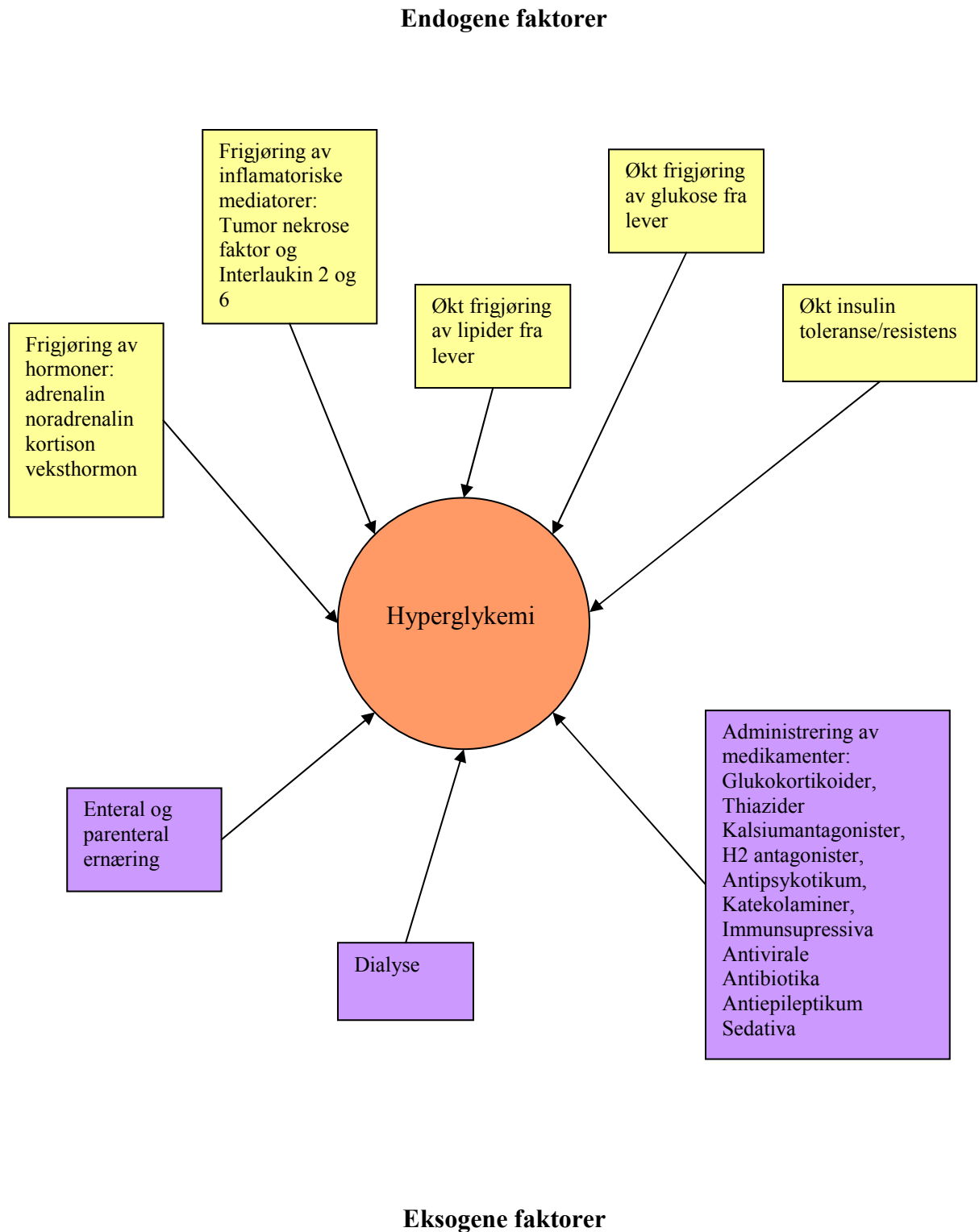
Både enteral og parenteral ernæring som tilføres intensivpatienten kan forårsake hyperglykemi, dersom de ikke skreddersys den enkelte pasients behov. For store doser kan føre til hyperglykemi og for lave doser vil føre til utilstrekkelig ernæring og dehydrering av intensivpatienten. Dehydrering kan igjen bidra til utvikling av hyperglykemi (Singer et al, 2009).

Glukoseinfusjoner er ofte benyttet til væskebehandling, og til utblanding av medikamenter utover ernæringsmessige formål. For store doser, eller ved for høy hastighet av glukose kan hyperglykemi fremprovoseres (DiNardo et al, 2004).

Dialyse er også en kjent årsak til utvikling av hyperglykemi hos intensivpatientene. Dialysevæsken som benyttes kan inneholde glukose som kan diffunderer over i pasientens blodbane og føre til utvikling av hyperglykemi (Read et al, 2007).

Til sist er det også viktig å nevne at utilstrekkelig tilførsel av eksogent Insulin Actrapid® er en faktor som kan bidra til hyperglykemi hos intensivpatientene. Forskning viser at intravenøs tilførsel av Insulin Actrapid® effektivt kan behandle hyperglykemi, men da må det administreres i tilstrekkelig store doser (DiNardo et al, 2004). Bruk av Insulin Actrapid® diskuteres ytterligere, noe senere i dette kapitlet.

Figur 2 Endogene og eksogene faktorene som kan bidra til utvikling av hyperglykemi hos intensivpasienter



Figuren over viser ulike endogene og eksogene faktorer som kan bidra til utvikling av hyperglykemi hos intensivpasientene. Den er egenutviklet på grunnlag av sentral litteratur benyttet i denne oppgaven (DiNardo et al, 2004; Montori et al, 2002; Read et al, 2007 og Van den Berghe, 2004).

## 2.6 Konsekvenser av hyperglykemi

Det er flere alvorlige konsekvenser som følge av hyperglykemi. På kort sikt fører hyperglykemi til dehydrering av kroppens celler og elektrolyttforstyrrelser. Høyt osmotisk trykk i blodbanen på grunn av høy glukosekonsentrasjon fører til at væske trekkes fra cellene og ut i blodbanen, som igjen fører til økt diurese og dehydrering. Elektrolyttforstyrrelser oppstår som et resultat av økt diurese, som igjen kan forårsake lavt blodtrykk, arytmier, nyresvikt, hjertestans og hjerneødem (DiNardo et al, 2004).

Nerveceller, leverceller, immunceller, røde blodceller, endotelceller og epitelceller er ikke avhengig av insulin for å få glukose transportert inn i cellene. Ved hyperglykemi er derfor disse cellene ekstra utsatt for glukosens skadelige virkning. Disse cellene vil inneholde større mengde glukose enn normalt når pasienten har hyperglykemi. Det høye innholdet av glukose vil forringe cellenes funksjon. Svikt i disse cellers funksjon kan derfor i varierende grad ses ved hyperglykemi, hvor organsvikt er ytterste konsekvens. Organsvikt som leversvikt, nyresvikt, gastroenteralsvikt og svikt i pasientens nervesystem kan derfor være forårsaket av hyperglykemi. Organsvikt opptrer ofte hos intensivpasienter (Van den Berghe, 2004).

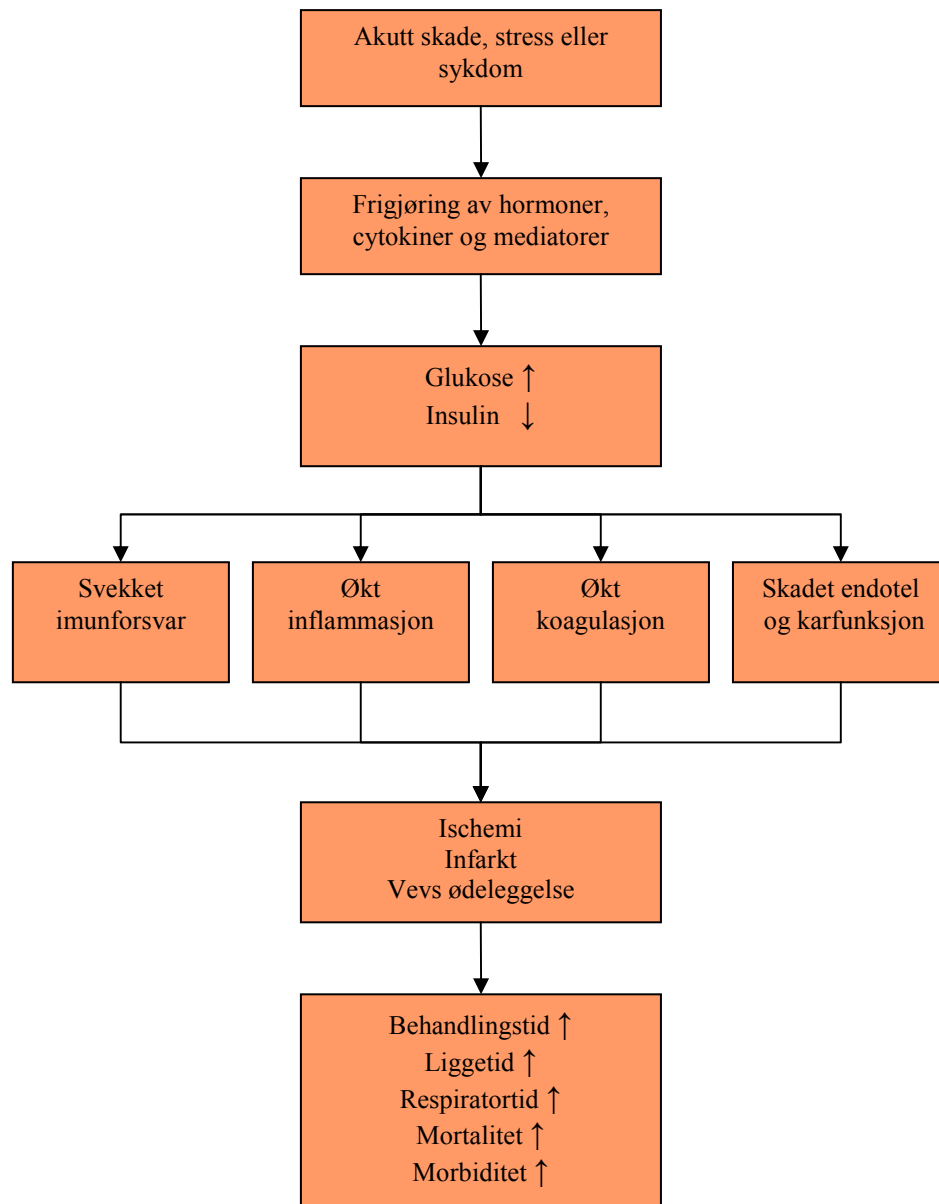
Immunologisk svikt er også en konsekvens av hyperglykemi. De hvite blodcellenes funksjon blir svekket av det høye innholdet av glukose, og kroppen blir mindre motstandsdyktig mot infeksjoner. Flere studier rapporterer om økt risiko for bakterielle infeksjoner ved hyperglykemi (Clement et al, 2004; DiNardo et al, 2004 og Singer et al, 2009). Intensivpasienter er en gruppe pasienter som er svært utsatt for infeksjoner. Pasientene gjennomgår ofte massive invasive prosedyrer, som representerer en stor inngangsport for mikroorganismer (Ransjö, 2005).

Hyperglykemi kan også bidra til forverring av ikke-bakterielle inflammatoriske prosesser i kroppen. Kraftige inflammatoriske prosesser er hovedsakelig forårsaket av cytokiner.



De inflammatoriske prosessene kan forårsake store skader i kroppen som til sist kan føre til multiorgans svikt og død (Montori et al, 2002).

Figur 3 Hvordan akutt sykdom, stress eller skade kan føre til hyperglykemi og dårlig outcome



Figuren viser hvordan hyperglykemi kan føre til dårlig outcome for intensivpasientene. Figuren er egenutviklet på grunnlag av sentral litteratur benyttet i denne oppgaven (DiNardo et al, 2004; Krinsley, 2003; Montori et al, 2002; Read et al, 2007; Skeie et al, 2007, Van den Berghe et al, 2001 og Van den Berghe, 2004).

## 2.7 Tidligere forskning og hyperglykemibehandling

### 2.7.1 Kvalitetssikring gjennom forskning

For å fungere som et moderne samfunn er man avhengig av forskning og nye resultater (Norges forskningsråd, 2002). Tidligere var mye av medisinsk behandling basert på erfaring og tradisjon. Dette resulterte i variert og tilfeldig resultat for pasientene. Gjennom årenes løp har praksisen forandret seg drastisk, og det er nå enighet om at all praksis bør begrunnes ut i fra seneste forskning. Etter at lov om spesialhelsetjenesten trådte i kraft i 2001, ble forskning innefor medisin og helse sterkere prioritert (Norges forskningsråd, 2002). Stadig kommer ny forskning fram til nye og bedre behandlingsformer, og de gamle behandlingsformene foreldes fort. Det er viktig at helsepersonell holder seg oppdatert slik at kvaliteten på behandlingen sikres. Pasientene skal ikke ha gammel foreldet behandling, heller ikke nyere og dyrere behandling uten dokumentert god nok effekt. Årlig utgis flere hundre tusen vitenskaplige artikler, og det kan være vanskelig å orientere seg i publikasjonshavet. Norge står for kun en prosent av verdens forskning og må derfor benytte seg rikelig av kunnskap produsert av andre. For å kritisk kunne lese og vurdere kunnskap produsert av andre, er det en nødvendighet å ha kjennskap til forskning, metode og fagmiljø. At helsepersonell besitter disse egenskapene er nødvendig for å kunne kvalitetssikre pasientbehandlingen (Norges forskningsråd, 2002). Ved å kartlegge et problem i den kliniske praksis, utføre litteratursøk innen fagfeltet, kritisk vurdere litteraturen, implementere resultatene under gitte kliniske forhold og evaluere resultatene av ny klinisk praksis, kan en optimal evidensbasert behandling tilbys pasientene (Nordtvedt, Jamtvedt, Graverholdt og Reinar, 2007). Universitetssykehusene skal gå i fronten innenfor fagfeltene, drive og kjenne til den seneste forskning på feltet (Norges forskningsråd, 2002).

En rekke ulike studier er utført på området hyperglykemi hos intensivpasienter. Studiene skiller ofte mellom kirurgiske intensivpasienter og medisinske intensivpasienter (generelle intensivpasienter) (American College of Endocrinology, 2004; Clement et al, 2004; Krinsley, 2003; Pittas et al, 2004; Umpierrez, Isaacs, Bazargan, You, Thaler, and Kitabchi, 2002; Van den Berghe et al, 2001).

Fordelene man finner ved å behandle hyperglykemi presenteres derfor her hver for seg i disse to grupperinger.

### 2.7.2 Forskning og anbefalinger for kirurgiske intensivpasienter

Leuven studien er en stor Europeisk prospektiv randomisert kontroll studie (RCT) publisert i 2001 (Van den Berghe et al, 2001). Konklusjonene og resultatene av Leuven studien er blitt en pilar i behandling av hyperglykemi ved intensivenheter i Norge og verden over. Mortaliteten blant de kirurgiske intensivpasientene falt med 43 % når blodsukkeret ble kontrollert ved hjelp av intravenøs insulininfusjon innenfor de nye rammene (4,4-6,1 mmol/L) framfor å holde dem innenfor tradisjonelle rammene 10,0-11,1mmol/L. Videre falt generell mortalitet med 34 %, blodforgiftning med 46 %, nyresvikt og dialysebehandling med 41 %, antall blodoverføringer med 50 % og polyneuropati frekvensen med 44 %. Behandlende tid på respirator og tid i intensivavdelingen ble også redusert. Pasienter som har ligget i fem dager eller så ut til å ha størst utbytte av blodsukkerreguleringen.

Pittas et al (2004) og Clement et al (2004) har begge skrevet review artikler på området hyperglykemi behandling hos akutt kritisk syke. Konklusjonen er at kritisk syke pasienter har redusert mortalitet og morbiditet ved blodsukker regulering ned mot normalområdet (4,4-6,1 mmol/L). Dette gjaldt spesielt kirurgiske intensivpasienter (Pittas et al, 2004). Clement et al (2004) hevder at det finnes level-A evidence for denne behandlingen. Helt eksakte verdier for blodsukker er enda ikke helt klart, men det viser seg at jo nærmere ned mot normalverdiene man kommer desto bedre outcome har pasientene.

American College of Endocrinology gikk i 2004 sammen med en rekke andre store helseorganisasjoner i USA og laget en anbefaling for behandling av hyperglykemi og diabetes i sykehus. Etter gjennomgang av litteraturen fant de ut følgende anbefalinger for kirurgiske intensivpasienter; Ved å regulere blodsukker til tilnærmet normale verdier (fortrinnsvis mellom 4,4-6,1mmol/L), faller pasientenes morbiditet og mortalitets rate (American College of Endocrinology, 2004).

Litteraturen viser at tilnærmet normalverdier på blodsukker hos kirurgiske intensivpasienter reduserer mortaliteten og morbiditeten. Pasienter med liggetid mer enn fem dager har den største effekten av å få regulert ned blodsukkeret (Van den Berghe et al, 2001).

### 2.7.3      Forskning og anbefalinger for medisinske intensivpasienter

Forskningens anbefalinger for behandling av hyperglykemi hos medisinske intensivpasienter er ikke fullt så klar. Det er utført flere studier også på dette området. Leuven teamet (Van den Berghe et al, 2006) gjorde en ny studie i 2006 hvor de studerte både kirurgiske og medisinske intensivpasienter i forhold til hyperglykemi. Samme grense for blodsukker var brukt. Morbiditeten blant alle intensivpasientene var signifikant redusert. Mortaliteten var derimot økt hos intensivpasienter som ble behandlet med insulininfusjon mindre enn 3 dager. For de som ble behandlet i tre dager eller mer falt mortaliteten med 9,5 %. Siden det er umulig å vite hvem som må behandles i 3 dager eller mer, ble konklusjonen at det kreves ytterligere studier for å slå fast korrekt behandling av intensivpasienter på en generell intensivavdeling.

James Krinsley (2003) utførte i 2003-2004 en liknende studie på 1600 generell intensivpasienter. Krinsley ønsket glukoseverdier under 7,7mmol/L. Resultatene der er sammenfallende med den første Leuven studien (Van den Berghe et al, 2001). Det var 29 % nedgang i mortaliteten bland pasientene, nyresvikt redusert med 75 %, blodoverføring redusert med 18,7 % og behandlingstid på intensivenheten redusert med 10,8 %. Denne studien er retrospektiv og har derfor sine begrensninger (Krinsley, 2003).

Arabi et al. publiserter desember 2008 en RCT studie hvor 523 generelle intensivpasienter var inkludert. Denne studien delte pasientene i to grupper, hvor den ene gruppen skulle ha et blodsukker mellom 4.4-6.1mmol/L. Og den andre gruppen skulle ha et blodsukker mellom 10-11.1 mmol/L. Resultatene viste ingen forskjell i mortalitet mellom de to ulike behandlingsgruppene.

Mars 2009 ble resultatene av en stor internasjonal RCT studie med 6104 inkluderte pasienter publisert (NICE-SUGAR study investigators, 2009). Resultatene står i strid med tidligere publikasjoner av Van den Berghe et al (2001) og Krinsley (2003). Resultatene fra denne studien hevder at generelle intensivpasienter har fordel av å ha et blodsukker under 10mmol/L, men over 6,1mmol/L. Det er enda for tidlig å si hvilken tyngde denne studien vektlegges i behandling av intensivpasientene verden over. Resultatene av denne studien vektlegges derfor ikke i denne masteroppgaven (NICE-SUGAR study investigators, 2009).

Forskningens anbefalinger for behandling av hyperglykemi hos medisinske intensivpasienter er noe uklar. Det kan se ut til at medisinske intensivpasienter har nytte av å få regulert blodsukkeret innenfor normal området (4.4-6.1 mmol/L), men det gjelder fortrinnsvis for de som har ligget på intensivavdelingen i tre dager eller mer (American College of Endocrinology, 2004).

## 2.6 Behandling av hyperglykemi

Behandling av hyperglykemi er først og fremst ved intravenøs eller subcutan tilførsel av Insulin Actrapid®. Forskning viser som tidligere nevnt at intravenøs tilførsel av Insulin Actrapid® effektivt kan behandle hyperglykemi, dersom det administreres i tilstrekkelig store doser (DiNardo et al, 2004). Som tidligere nevnt må det tilføres større doser insulin enn kroppen selv kan produsere for å kunne kontrollere intensivpasientenes blodsukker, i den akutte fasen av en sykdom, stress eller skade. Insulinet besitter egenskaper som muliggjør at glukose kan aktivt diffunderer inn i cellene. Uten insulin vil ikke glukose bli transportert inn i cellene, noe som igjen vil føre til energimangel og celledød (Frid, 2005).

Insulinets egenskaper til å senke blodsukkeret, er hovedårsaken til at det benyttes i behandling av hyperglykemi. Insulinet besitter også andre egenskaper som er nyttig for intensivpasienten. Det er ikke alle insulinets virkningsmekanismer i behandling av intensivpasienten som enda er forstått, men insulinet er kjent for å kunne senke nivået av triglyserider, virke antiinflammatorisk og har anabole egenskaper som bidrar til vevs reparasjon. Dette er egenskaper som kan bidra positivt ved bekjempelse av akutt sykdom, stress eller skade (DiNardo et al, 2004). Reguleringen av blodsukker ned til anbefalt område utgjør den viktigste årsaken til at pasientens mortalitet og morbiditet reduseres. Insulinets antiinflammatoriske og anabole egenskaper er bare en bonus, og er i seg selv ikke grunnen til at mortaliteten og morbiditeten blant intensivpasientene reduseres (Anger et al, 2006).

Insulin finnes i hurtigvirkende og langtidsvirkende væsker. Det er det hurtigvirkende medikamentet Insulin Actrapid® som blir benyttet i intensivbehandling verden over (DiNardo et al, 2004). Medikamentet har hurtig virkning og kort halveringstid på 7 minutter (Daae et al, 2009). Dette gir behandlerne mulighet til å gi en nøyaktig og hurtig regulering av pasientens blodsukker.

I behandling av hyperglykemi hos intensivpasientene er det viktig å se helheten. Det er nødvendig å kartlegge mulige faktorer som kan bidra til utvikning av hyperglykemi. I tillegg til de eksogene faktorene som er nevnt tidligere i dette kapitlet er det en rekke andre faktorer som kan fungere som en barriere for optimal behandlingen av hyperglykemi hos intensivpasientene. Forringet multidisiplinært samarbeid, dårlig kommunikasjon helsearbeidere imellom, lav bemanning, ingen blodsukkerreguleringsprotokoll å følge, manglende kunnskap om seneste forskning, manglende evne til å forandre gamle rutiner og frykt for hypoglykemiske hendelser er typiske faktorer som kan bidra til en dårligere hyperglykemibehandling av intensivpasientene. Det er sjelden bare en faktor som bidrar til utilfredsstillende behandling. Å forbedre hyperglykemibehandlingen ved en intensivavdeling er en kompleks handling som krever samarbeid av alle behandlende parter (Anger et al, 2006).

## KAPITTEL 3.0 DESIGN OG METODE

I det følgende kapittel vil studiets design, utvalg, metode og de statistiske analysene som benyttes presenteres. Kapittelet avsluttes med etiske betraktninger vedrørende gjennomførelse av oppgaven.

### 3.1 Design

Denne studien er en observasjonsstudie med repeterte målinger. Det er en retrospektiv studie hvor man går tilbake i pasienters journaler og henter ut de aktuelle data. Hensikten med observasjonsstudier er å beskrive fordeling og prevalens til et fenomen (Benestad et al, 2004). I denne studien kartlegges intensivpasientenes blodsukker de fem første dagene de er inneliggende ved en intensivavdeling. En tidsperiode på fem dager er valgt fordi forskning har konkludert med at blodsukkerregulering ned mot anbefalt område (4.4-6.1mmol/L) er gunstig fortrinnsvis for intensivpasienter som har ligget i fem dager eller mer ved en intensivavdeling (Van den Berghe, 2001). Samtidig kan man via en observasjonsstudie se på sammenhenger og mulige forklaringer til ulike tilstander. I denne studien ser man på sammenhenger mellom hyperglykemi og ulike påvirkningsfaktorer. I en observasjonsstudie gjennomføres ikke noe eksperiment, men man samler inn informasjon uten å påvirke (Benestad et al, 2004).

### 3.2 Utvalg

Alle pasientene som har deltatt i studien er intensivpasienter jeg tidligere har deltatt i behandlingen av, og det er derfor ikke innhentet samtykke fra hver enkelt pasient. Vanligvis kan man ikke gjøre oppslag i taushetsbelagt informasjon uten samtykke eller annet hjemmelsgrunnlag. Annet hjemmelsgrunnlag kan være at innholdet i journalene allerede er kjent fordi man har deltatt i behandlingen av pasientene. I slike tilfeller kan informasjon fra pasientjournaler hentes ut uten samtykke fra pasient.

Problemstillingen vedrørende samtykke og anonymitet er diskutert og godkjent av personvernombudet (Vedlegg nr.1).

Utvalget til denne studien er pasienter innlagt ved en intensivavdeling i tidsrommet januar 2005-januar 2008. Avdelingen har i denne perioden vært bemannet til mellom 6-10 voksne intensivpasienter. Sykepleie: pasient ratio er 1:1. Det er en generell intensivavdeling med heterogen pasientgruppe. Både medisinske, kirurgiske, elektive og ”øyeblikkelig hjelp” pasienter blir behandlet her. Universitetssykehuset ligger i Oslo og har både lokale, sentrale og regionale sykehusfunksjoner. Pasienter med en rekke ulike diagnoser er derfor representert. Universitetssykehuset er blant annet spesialistsykehus på urologi og kar-operasjoner. Barn, brannskadde, hjerteopererte, store multitraumer, neurokirurgiske og transplanterte intensivpasienter blir ikke behandlet ved dette sykehuset.

Ved en styrkeberegning (med programmet Nquery Advisor 4.0) basert på en pilot bestående av 16 pasienter, anbefales inklusjon av 35 pasienter i studien, for å kunne påvise hvor stor andel av intensivpasientene som har et gjennomsnittlig blodsukker innenfor anbefalte rammer (4.4-6.1mmol/L) med 80 % styrke og 5% signifikant nivå. Videre viste styrkeberegningen at det var behov for 35 pasienter i hver gruppe (behandling med Noradrenalin® vs ikke behandling med Noradrenalin®), for å påvise en signifikant ( $p<0.05$ ) forskjell i gjennomsnittlig blodsukker mellom de to gruppene. For gruppene medisinsk vs kirurgisk pasient var det behov for hele 100 pasienter i hver gruppe.

Det var mulig å inkludere totalt 94 pasienter. Av disse var det tre pasienter som ikke fylte inklusjonskriteriene (ikke innkomstblodsukker). En pasient ble strøket på grunn av svært avvikende blodsukkerverdier fra de resterende 91 andre pasientene.

Studiepopulasjonen ble til sist 90 pasienter. Til sammen ble det registrert 2750 arterielle blodsukker, noe som igjen tilsvarer gjennomsnittlig 6.2 blodsukker per pasient per dag, i fem dager.

#### Inklusjonskriterier

1. Voksne pasienter over 20 år, begge kjønn
2. Pasienter som har vært inneliggende på intensivavdelingen og som jeg har deltatt i behandlingen av

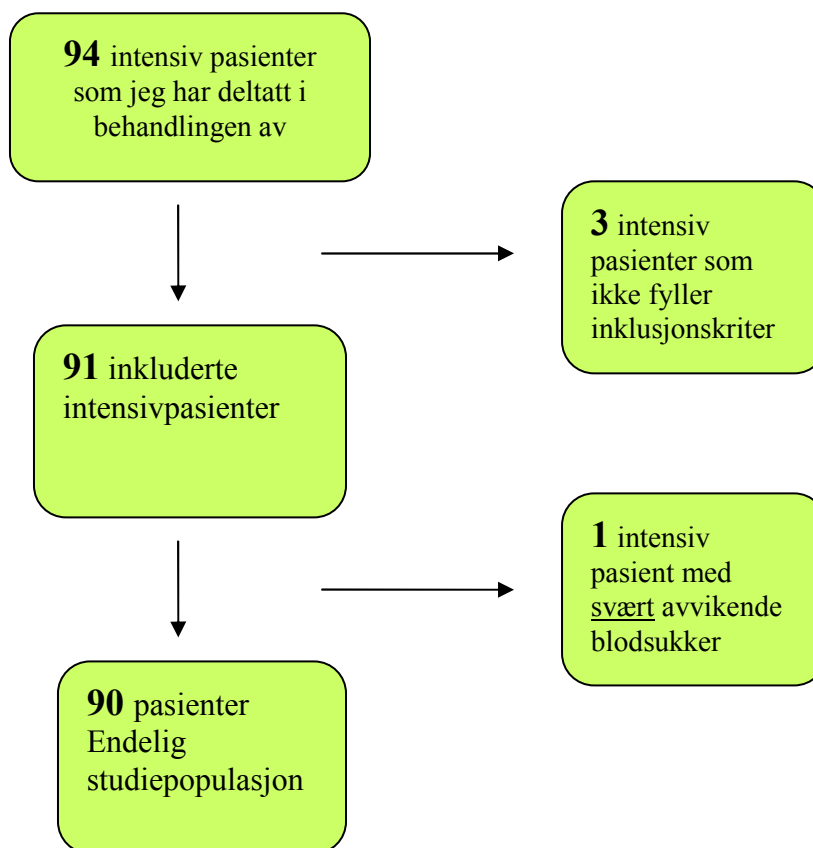


3. Pasienter som har vært intuberte. Dette for å sikre at det er intensivpasienter som er med i studien, og ikke post-pasienter som ligger på intensiv på grunn av ressursmangel på sengepost
4. Pasienter som har hatt innlagt arteriekran, da dette er en nødvendighet for å kunne samle inn enkelte data. Verdiene på kapillær, venøs og arteriell blodsukker verdier kan variere noe. Jeg benytter de arterielle verdiene (Anger, 2006)
5. Må ha registrert innkombstblodsukker første dag

#### Eksklusjonskriterier

1. Pasienter som samtidig har deltatt i andre studier
2. Pasienter som har ligget kortere enn 5 døgn på intensivavdelingen

Figur 4 Flytdiagram over inkluderte, ekskluderte og den endelige studiepopulasjonen



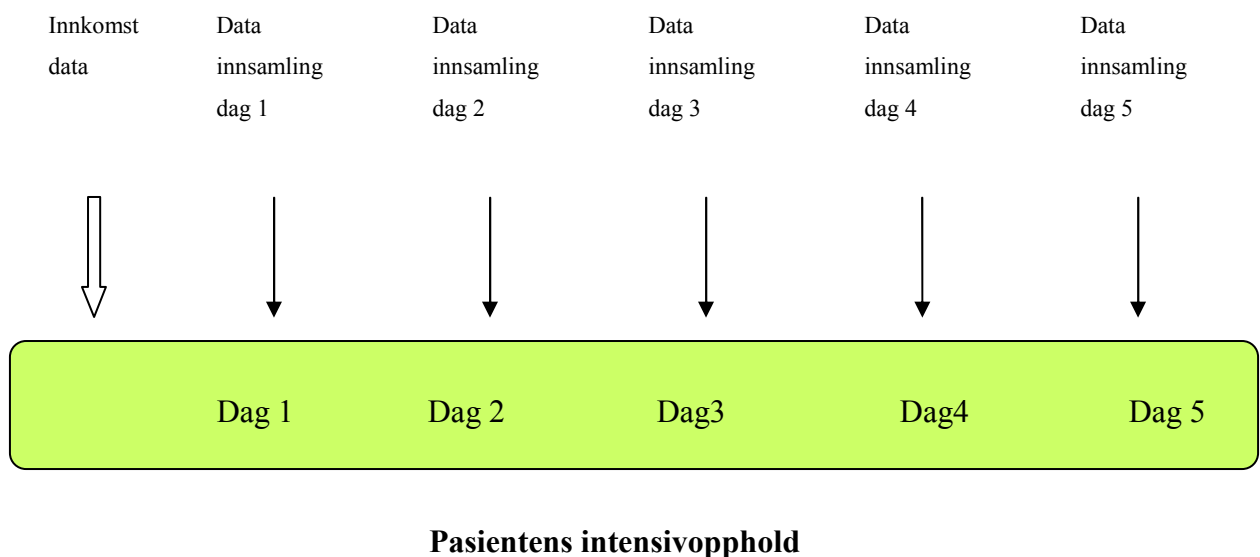
### 3.3 Datainnsamling

Datamaterialet er basert på 90 pasienters journaldata. Det var utarbeidet et spørreskjema hvor de ulike dataene ble registrert (Vedlegg nr.2). Spørreskjema ble utfyllt av forskeren (også behandler), og informasjonen er hentet fra pasientenes journal. Tiden det tok å fylle ut skjema kunne variere noe ettersom hvor lett tilgjengelig opplysningene lå i pasientens journal. Det tok mellom 15-30 minutter å fylle ut ett komplett skjema.

Spørreskjema er delt inn i to deler. Første del (innkomst data) er pasientkarakteristika og demografiske data (kjønn, alder, primær diagnose, klassifisering av pasientgruppe medisinsk eller kirurgisk, har pasienten kjent diabetes fra tidligere, SAPS II og mortalitet).

Del to består av fem sider der registrerte observasjoner er hentet inn fra de fem første døgnene pasienten var innlagt ved intensivavdelingen (behandling med medikamentene Adrenalin®, Noradrenalin®, Propofol®, Glukokortikoid, og Insulin Actrapid®, alle registrerte arterielle blodsukker verdier, mengde ernæring kcal/kg og daglig NEMS). Alle de fem sidene er like. Data ble registrert fra 07.00 til 06.59 neste dag. Gjennom å registrere blodsukkeret i alle de fem dagene kan man nøyaktig beskrive intensivpasientenes blodsukker.

Figur 5 Tidspunkt for innsamling av data



### 3.3.1 Registreringsskjema og instrumenter

#### **Registreringsskjema del 1**

**Alder:** Pasientens alder er kun registrert med hele tall. Fødselsdato og innkomstdato var ikke registrert grunnet at data skulle være anonyme.

**Kjønn:** Pasientens kjønn er dikotom data og kodet til, 1=mann og 2=kvinne.

**Kategorisering:** Hensikten med å kartlegge om pasienten er kategorisert som kirurgisk eller medisinsk, er fordi forskningsresultatene vedrørende blodsukker regulering ned mot anbefalt område (4.4-6.1 mmol/L) ofte omtaler pasientene i to grupper. Kirurgiske intensivpasienter ser ut til å ha større fordel av blodsukker reguleringen enn medisinske pasienter (Van den Berghe, 2001 og Van den Berghe et al, 2006). De to alternativene er dikotome og kodet til, 1= Kirurgisk pasient og 2= Medisinsk pasient.

**Primær diagnose:** Pasientens primærdiagnose ble registrert som nominalvariabel. Pasientens primærdiagnose er ført opp av lege, og diagnosen representerer hovedgrunnen til at pasienten behandles ved intensivavdelingen. Pasientene har ofte en rekke ulike tilleggsmålinger, disse er ikke registrert i denne studien.

**Mortalitet:** Mortalitet i intensivavdelingen ble registrert som 1=ja eller 0= nei. Mortalitetsraten i denne studien beskriver kun mortalitet ved intensivavdelingen, og ikke sykehusmortalitet.

**SAPS II :** SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) er utviklet ved hjelp av statistiske analyser fra en multisenter studie i 1991/92 (Vedlegg nr.3). Det er et internasjonalt anerkjent instrument, oversatt til norsk og valid for intensivpasienter i Nord Amerika og Europa. SAPS II er ikke valid for pasientgruppene branskadete, hjertekirurgiske eller pasienter under 18år (LeGall, Lemeshow and Saulnier, 1993). Ingen av disse pasientgruppene er inkludert i denne studien. SAPS II er et instrument benyttet ved flere ulike intensivavdelinger i Norge (Haagensen, Jamtli, Moen and Stokland, 2001). SAPS II er utviklet for å beskrive/kartlegge alvorlighetsgraden til pasientene. Ved hjelp av statistiske metoder regnes mulig prognose og mortalitet ut. Hensikten er å kunne beskrive pasientpopulasjonen i den enkelte intensivavdeling.

Scoringsresultatet sier ikke noe om den enkelte pasient vil overleve eller ikke. SAPS II kan ikke brukes for individuell prognosefastsettelse.

SAPS II benytter 17 ulike kliniske variabler for å beregne en sum score. Variablene som registreres består av blodprøve verdier, blodtrykk, puls, urinproduksjon, kroppstemperatur, oksygenbehov, Glasow coma scale, alder, primærdiagnose og enkelte tilleggdiagnoser. Selve scoringen utføres av behandlende lege, kun en gang per pasient. Scoringen gjøres på grunnlag av registrerte observasjoner de første 24 timene av oppholdet i intensivavdelingen. Den samlede poengsum utgjør en skåre fra 0-158 hvor 158 indikerer stor sannsynlighet for død under sykehusoppholdet (Haagensen et al, 2001).

### **Registreringsskjema del 2**

**Behandling med Katekoaminer (i.v):** Under medikamentgruppen Katekolaminer tilhører medikamentene Adrenalin®, Noradrenalin® og Dopamin®. Dette er vasokonstringerende medikamenter som primært benyttes for å øke pasientens blodtrykk. Forskning viser at disse medikamentene også kan øke pasientenes blodsukker (Montori et al, 2002). Dette er medikamenter som i stor utstrekning benyttes i intensivbehandling, som igjen er grunnen til at de er tatt med i data innsamlingen (Daae et al, 2009).

Om pasientene var behandlet med medikamentet var registrert som dikotom variabel 1=behandlet, 0=ikke behandlet. Også dose av medikamentene ble registrert. Det var registret i en åpen rubrikk.

**Behandling med Glukokortikoid (i.v og p.o):** Under medikamentgruppen Glukokortikoid tilhører blant annet medikamentene Methylprednisolon®, Hydrokortison® og Prednisolon® (Daae et al, 2009). Ingen andre Glukokortikoidmedikamenter var registrert i bruk på noen av de 90 pasientene. Disse medikamentene er også kjent for å bidra til økt blodsukker hos pasientene og er derfor tatt med som mulige påvirkningsfaktorer i denne studien (Montori et al, 2002).

Om pasientene var behandlet med medikamentet var registrert som dikotom variabel 1=behandlet, 0=ikke behandlet. Også dose av medikamentene ble registrert. Det var registret i en åpen rubrikk.

**Behandling med Propofol (i.v):** Propofol® er et lipidpreparat som benyttes for sin sederende effekt (Daae et al, 2009). Det benyttes i stor utstrekning i intensivbehandling. På grunn av sin høye lipid konsentrasjon kan også dette medikamentet øke pasientens blodsukker og er derfor tatt med i denne studien (Montori et al, 2002).

Om pasientene var behandlet med medikamentet var registrert som dikotom variabel 1=behandlet, 0=ikke behandlet. Også dose av medikamentene ble registrert. Det var registret i en åpen rubrikk.

**Behandling med Insulin Actrapid® (i.v):** Insulin Actrapid® er et hurtig virkende medikament som nedregulerer pasientens blodsukker. Ved intravenøs administrering virker det i løpet av minutter og har kun 7 minutters halveringstid (Daae et al, 2009). Det er derfor et godt egnet medikament til nøyaktig og hurtig blodsukker regulering hos pasientene. Dette medikamentet benyttes til blant annet blodsukker regulering verden over (Alm et al, 2008 og Krinsley, 2003).

Om pasientene var behandlet med medikamentet var registrert som dikotom variabel 1=behandlet, 0=ikke behandlet. Også dose av medikamentene ble registrert. Det var registret i en åpen rubrikk.

**Kcal/kg:** Hvor mange kcal/kg pasienten får per dag ble registrert for å se om det er noen forskjell i blodsukker mellom pasienter som får ulik mengde kcal. Mengde kcal ble regnet ut og delt på pasientens Kg. Dette var registret i en åpen rubrikk.

**NEMS:** Nine Equivalents of Nursing Manpower Use Score er et internasjonalt scoringsystem utviklet i 1994 for beskrivelse av ressursbruk i intensivavdelinger referanse (Vedlegg nr.4). Scoringssystemet er basert på en europeisk mulitsenterstudie, og er validert som et verktøy for mål på ressursbruk i intensivavdelinger. Det norske helsetilsynet har anbefalt at NEMS tas i bruk i norske sykehus. NEMS kan benyttes til og predikere arbeidsmengden til en avdeling over tid. NEMS er utarbeidet fra et større og mer omfattende instrument kalt TISS (Miranda, Moreno and Iapichino, 1997). NEMS scoringen utføres daglig av en sykepleier på avdelingen, retrospektivt for det foregående døgn. Det registreres ni ulike overvåkning- eller behandlingsaktiviteter for hver enkelt pasient, som igjen omregnes til en sumscore (0-56, hvor 56 indikerer mest resursskrevende).

Aktivitetene omfatter både lege og sykepleie oppgaver som; basis monitorering, intravenøs medisiner, invasiv eller ikke-invasiv oksygenbehov, singel eller multi-vasoaktiv behandling, spesielle intervensjoner i avdelingen, spesielle intervensjoner utenfor avdelingen. Instrumentet er lett å benytte, og har vist å ha høy inter-rater-reliabilitet (Haagensen et al, 2001). Nye instrumenter er under utarbeidelse, men foreløpig er NEMS det mest brukte instrument for ressursbruk i intensivavdelinger.

**Blodsukker:** Studiets avhengige variabel ble registrert flere ganger daglig. Alle arterielle blodsukker som var tatt av pasienten fra kl.07.00- 06.59 neste dag ble registrert. Ingen hadde flere enn 15 registrerte blodsukker per døgn, antall målinger per dag varierte fra 1 til 15. Dette er en variabel på intervallnivå. Alle blodsukker ble lagt inn i SPSS, deretter ble både et gjennomsnittlig blodsukker per dag, og et gjennomsnittlig blodsukker for hele oppholdet regnet ut. Innkombblodsukker ble registrert som første blodsukker tatt på dag en.

Alle blodsukkerregistreringer er hentet fra arterielt blod. Det kan være små variasjoner i blodsukker i venøst og arterielt blod. For å gjøre forskjellene minst mulig, valgte jeg derfor kun å benytte blodprøver fra arterielt blod (Anger et al, 2006).

De ulike blodprøvene er tatt, analysert og ført inn i pasientenes journal av personalet ansatt ved avdelingen. Personalet ved avdelingen er høyt utdannet, godt opplært og kvalifisert til å ta slike prøver.

Videre var alle blodprøveanalyser utført ved to ulike blodgass analyse maskiner utplassert i intensivavdelingen (Radiometer Copenhagen ABL700 og Cobas b 221). Begge maskinene er regelmessig kalibrert opp mot et referanseinstrument ved laboratorisk avdeling ved sykehuset.

Figur/bilde 6 Cobas b 221 blodgass maskin, hvor pasientens blodsukker blir analysert



### 3.4. Analyse

Statistiske analyser ble utført med statistikkprogrammet Statistical Package for The Social Sciences (SPSS), versjon 16.01. Alle innhentede data ble plottet inn manuelt.

Flere ulike analysemetoder er benyttet avhengig av forskningsspørsmålet og variablenes målenivå. Målenivåene er nominal-, ordinal- og på et kontinuerlig nivå.

Deskriptiv statistikk er benyttet for å beskrive og evaluere pasient karakteristika og demografiske data som alder, kjønn, primærdiagnose, SAPS II, NEMS, diabetes som tilleggssykdom, kategorisering av pasient kirurgisk eller medisinsk, behandlingsvariabler og blodsukker.

Det er benyttet frekvensanalyse for å beskrive hvor stor andel av pasientene som har et gjennomsnittlig blodsukker holdt innefor de anbefalte rammer i løpet av de fem første døgn ved en intensivavdeling. Frekvensanalyse og andeler oppgitt i % er også benyttet for å beskrive antall pasienter som befinner seg i ulike grupperinger.

Normalfordelingen av materialet ble vurdert gjennom fremstilling av histogram og normalfordelingsplot. Deler av materialet av normalfordelt (Pallant, 2005).

Sentraltendensen i materialet som angir hva fordelingen samler deg om, er beskrevet både ved gjennomsnitt (mean) og median.

For kontinuerlige data som er normalfordelte uten ekstremverdier, er gjennomsnittverdi og standard avvik (SD) benyttet (alder, SAPS II, NEMS, Propofolbehandlet, Adrenalinbehandlet, Dopaminbehandlet og gjennomsnittlig blodsukker). Median og interkvartilbredde er benyttet i materiale med ordinale data, ved analyser av små subgrupper og for kontinuerlige data med ekstremverdier (gjennomsnittlig blodsukker per dag, Glukokortikoidbehandlet, Noradrenalinbehandlet, Insulinbehandlet og i små subgrupper) (Benestad et al, 2004).

Videre er det benyttet to-sidig p-verdi med signifikansnivå på 5 % ( $p < 0.05$ ), som igjen betyr at det er mindre enn 5 % sjanse for at man forkaster nullhypotesen feilaktig (type 1-feil). Beholder man nullhypotesen feilaktig begår man en type 2-feil.

Det er benyttet 95 % konfindensintervall (KI) omkring andeler når gjennomsnittlig blodsukker beskrives. Det betyr at med 95 % sikkerhet befinner den sanne andelen i populasjonen seg innen det gitte intervallet, og det er med kun 5 % sjanse at den sanne andel ligger utenfor KI (Bjørndal og Hofoss, 2004).

### 3.4.1 Sammenlikninger

Det er benyttet flere ulike analyser for å avdekke forskjeller mellom grupper i denne oppgaven. Både parametriske og ikke-parametriske analyser er benyttet i henhold til om datamaterialet er normalfordelt eller ikke. Det er sammenliknet gjennomsnittsblodsukker mellom ulike grupperinger av pasienter som kjønn, kategorisering av pasienter (medisinsk vs kirurgisk), behandling med medikament vs ikke behandling, diabetes vs ikke diabetes, mellom subgrupper og mortalitet i avdelingen.

Mann-Whitney U test (ikke-parametrisk) og Independent-samples t-test (parametrisk) benyttes for å sammenlikne to uavhengige grupper (Laake, Hjartåker, Thelle og Veierød, 2007). Ved statistiske analyser av forskjeller i pasientenes blodsukker mellom to grupperinger er derfor Mann-Whitney U test og Independent-samples t-test benyttet, avhengig av normalfordeling av materiale.

Wilcoxon signed rank test er en ikke-parametrisk test som benyttes om man vil analysere to repeterte målinger hos samme gruppe (Pallant, 2005).



Wilcoxon signed rank test ble benyttet for å undersøke forskjellen i pasientenes gjennomsnittlige blodsukker på dag en og dag fem, samt forskjellen mellom administrerte doser Insulin Actrapid® de ulike dagene imellom. Testene ble valgt på grunn av ekstremverdier og ikke normalfordelte data i gruppene.

Friedman Test er en ikke-parametrisk test som benyttes når man skal analysere samme gruppe ved tre eller flere ulike anledninger (Pallant, 2005). Det er benyttet Friedman Test for å undersøke om det er en forskjell i pasientenes blodsukker mellom de ulike fem dagene, samt forskjell i behandling med Insulin Actrapid® mellom de fem dagene.

For å sammenlikne inntaksbloksukket til 3 ulike grupper av pasienter (gruppe 1 med gjennomsnittlig blodsukker mellom 4.4-6.1 mmol/L, gruppe 2 med gjennomsnittlig blodsukker mellom 6.11-7.22 mmol/L og gruppe 3 med gjennomsnittlig blodsukker over 7.3 mmol/L) ble Kruskal-Wallis test utført som er et ikke parametrisk alternativ til One-way between-groups ANOVA (Pallant, 2005).

### 3.4.2 Korrelasjoner

Bivariate analyser er utført for å se på mulige sammenhenger mellom blodsukker og ulike demografiske-, kliniske- og medikamentelle variabler. Ved normalfordelte data er Pearson's product-moment correlation benyttet (forhold mellom Adrenalin®, SAPS II score, NEMS score og blodsukker, samt mellom NEMS og SAPS II). Mens i de mange ikke normalfordelte data materialene er Spearman Rank Order test benyttet (forholdet mellom Noradrenalin®, Insulin Actrapid®, Kcal/Kg, inntaksbloksukker, alder og blodsukker). Tolkningen av resultatene ble utført ved å vurdere størrelsen og retningen (positiv eller negativ) på korrelasjons koeffisienten ( $r$ ), og signifikanstesting på 5 % nivå (Pallant, 2005).

Kjii-kvadrat og Fisher's Exact test er to ikke-parametriske tester som analyserer sammenheng mellom to kategoriske variabler. Dersom Kjii-kvadrat testen skal være pålitelig må alle cellene i tabellen ha et forventet antall på fem eller mer. Dersom dette ikke er tilfelle kan ikke resultatene regnes for å være pålitelige, og Fisher's Exact test bør benyttes (Laake et al, 2007). Både Kjii-kvadrat test og Fisher's Exact test er benyttet når forhold mellom ulike subgrupper og om pasientene har behandling med medikament eller ikke har blitt analysert.

Bonferroni korreksjon av p-verdi oppgis ikke, selv om mer enn to grupper er sammenliknet. Dette gir leseren mulighet til å se de originale p-verdiene, for så å kunne utføre Bonferroni korreksjon selv der det er nødvendig.

### 3.5. Etiske betraktninger

Det ble søkt Regional komité for medisinsk forskningsetikk (REK) om godkjenning av prosjektet. Den 13.03 2008 vedtok REK at prosjektet ansees som kvalitetssikring av et etablert behandlingstilbud hvor det benyttes anonymiserte data. Prosjektet faller derved utenfor hva som skal legges fram for komiteen (Vedlegg nr.4). Avgjørelsen om godkjenning av prosjekt kan tas ved det enkelte helseforetak. Den 24.12 2007 ble kvalitetssikringsstudie godkjent ved AUS (Vedlegg nr.5).

Personvernombudet var også kontaktet høsten 2007 (Vedlegg nr.6). Prosjektet ble drøftet med dem, og man kom frem til følgende;

Det hadde vært ønskelig å søke pasientene om samtykke til å delta i studien, men dette er ikke praktisk mulig med aktuelle ressurser. Informasjon fra pasientjournaler blir hentet ut, uten hver enkelt pasients samtykke. Vanligvis kan man ikke gjøre oppslag i taushetsbelagt informasjon uten samtykke eller annet hjemmelsgrunnlag. Annet hjemmelsgrunnlag kan være at innholdet i journalene allerede er kjent fordi man har deltatt i behandlingen av pasientene. I slike tilfeller kan informasjon fra pasientjournaler hentes ut uten samtykke fra pasient. Derfor er alle pasientene som deltar i studien intensivpasienter jeg tidligere har deltatt i behandlingen av, og det er ikke innhentet samtykke fra hver enkelt pasient. Dataene må på grunn av disse omstendigheter fra første stund holdes anonyme. Det vil si at det ikke finnes kodeliste, og at jeg derved ikke kan gå tilbake og sjekke eller innhente ytterligere data når spørreskjema er ferdig utfylt. Ingen av pasientene vil oppleve merbelastning i forhold til studien (Vedlegg 6).

Når data er anonyme, er det ikke behov for å oppbevare dem på låste/ spesial servere tilknyttet institusjonen. De anonyme data ble derfor rettmessig lagt inn i SPSS fil på privat PC. Veileder fikk tilgang til materialet lagt inn i SPSS filer.

## KAPITTEL 4.0 RESULTATER

Det vil i dette kapittelet bli presentert funn fra utførte analyser. Først beskrives utvalget, deretter følger analysene i forhold til to de forskningsspørsmålene:

1. Hvor stor prosentandel av intensivpasientene ved et universitetssykehus har et regulert blodsukker holdt innenfor anbefalte rammer i løpet av de første fem døgn ved en intensivavdeling?
2. I hvilken grad opptrer ulike demografiske faktorer (alder og kjønn), kliniske faktorer (diagnose, tidligere kjent diabetes, inntakstblodsukker, kirurgisk/medisinsk pasient, kcal/Kg NEMS og SAPS II) og medikamentelle faktorer (Noradrenalin®, Adrenalin®, Dopamin®, Propofol®, Insulin Actrapid® og Glukokortikoid) samtidig med hyperglykemi hos intensivpasientene?

### 4.1 Pasientkarakteristika

Tabell 1

Pasient karakteristika (N=90)

Karakteristika	Antall (%)
Kvinne	35 (38.9)
Mann	55 (61.1)
Medisinsk pasient*	39 (43.4)
Kirurgisk pasient*	50 (55.6)
Mortalitet på intensiv avdeling (N=86)	22 (25.6)

\*1 missing data kirurgisk/medisinsk pasient (N=89)

Gjennomsnittsalderen til pasientene (N=90) ligger på 63.9 ( $\pm 13.07$ ) år (Range 29-87). Det er 16 pasienter som er under 50 år (17.8 %), og 9 pasienter som er over 80 år (10 %). Pasienter mellom 60-69 år utgjør 27.8 % (N=25) av totalantallet, og de mellom 70-79 utgjør 31.1 % (N=28). Det er flere menn enn kvinner. Fordelingen mellom medisinske pasienter og kirurgiske pasienter er nokså lik og skiller kun med 12.2 %. Mortalitetsraten ved en intensivavdeling er relativt høy. Her ser vi at 25.6 % av de innlagte pasientene dør senere på avdelingen.

Tabell 2

Sammenhengen mellom alvorlighetsgrad av pasienttilstand (SAPS II) og helsepersonells ressursbruk (NEMS) (N=90)

Skåringsinstrument	Gjennomsnitt (SD)	p- verdi (1)
SAPS II (N=86)	48.8 (16.4)	0.99
NEMS	36.5 (6.9)	

1 p-verdi funnet ved bruk av Pearson's product-moment correlation

Tabell 2 viser pasientenes (N=90) gjennomsnittlige SAPS II og NEMS score. SAPS II scoren kan ligge mellom 0-158 (158 er mest syk), og i denne studien ligger den gjennomsnittlige verdien på 48.8 (SD16.4). Pasientene fordeler seg fra 4 til 93 på skalaen, som igjen viser at alvorlighetsgraden varierer mye pasientene imellom. NEMS skåren kan ligge mellom 0-56 (56 er mest resurskrevende), og pasientene fordeler seg utover hele skalaen. Det vil si at de inkluderte pasienter kan kreve svært ulike ressurser. Gjennomsnittet i denne studien er på 36.5 (SD 6.9).

Korrelasjonsanalyser utført med Pearson's product-moment correlation viser at det er ingen korrelasjon mellom SAPS II og NEMS, det vil si at pasienter med høy alvorlighetsgrad ikke krever mer ressurser enn de med lav alvorlighetsgrad.

Tabell 3

Pasientenes primærdiagnose og blodsukkernivå gjennom studieperioden på fem dager  
(N=90)

<b>Primær diagnoser</b>	<b>Antall (%)</b>	<b>Blodsukker mmol/L <sup>(1)</sup></b>
Hjerte/kar	13 (14)	7.2 (7.2-7.6)
Hjertestans	6 (6.7)	7.2 (7.2-7.4)
AAA (elektiv)	5 (5.6)	7.7 (6.6-7.8)
AAA (rumpert)	2 (2.2)	7.3 (7.3-7.4)
Respiratorisk	37 (41)	7.3 (6.9-8.0)
Akutt lungeinsuffisiens	3 (3.2)	7.1 (7.1-8.0)
ARDS	3 (3.2)	7.1 (6.5-7.2)
Pneumoni	9 (9.6)	8.0 (7.0-8.0)
Respirasjonssvikt	19 (21.1)	7.1 (6.5-7.8)
KOLS-forverrelse	3 (3.2)	7.5 (7.3-7.6)
Sepsis	21 (23.3)	6.8 (6.4-7.8)
Subarachnoidalblødning	5 (5.6)	7.0 (6.9-7.0)
Akutt pancreatitt	5 (5.6)	7.3 (7.3-8.0)
Akutt nyresvikt	2 (2.2)	7.6 (6.5-8.7)
Andre primærdiagnoser	3 (3.3)	9.5 (8.4-9.6)
Komplikasjoner etter operasjon	4 (4.4)	7.0 (6.9-7.3)
<b>Totalt</b>	<b>90 (100)</b>	

<sup>1</sup> Verdier oppgitt er median (interkvartilbredde)

Tabell 3 viser hvordan pasientene (N=90) fordeler seg i forhold til primærdiagnose. Diagnosegruppene representerer den primære diagnosen pasienten behandles for. Pasientene kan ha multiple diagnoser, men her er kun primærdiagnosen registrert. Vi ser at det er enkelte store grupper som utpeker seg. Det er spesielt mange i gruppen Respirasjon, hele 41 %. Videre ser man at Sepsis også er en stor gruppe på 23.3 %. Hjerte/kar er den siste av de store gruppene på 14 %. Inn under gruppen ”andre primærdiagnoser” tilhører primærdiagnoser som peritonitt, ketoacidose og kreft.

Dette er en liten gruppe med 3 pasienter, med helt ulike diagnoser. Pasientene med pneumoni og andre primærdiagnoser ligger høyere i median blodsukker enn de andre gruppene. Pasientene i de to gruppene blir liggende med høyt blodsukker gjennom hele studie perioden. De andre pasientgruppene fordeler seg nokså likt i forhold til blodsukker. Ingen av gruppene er normalfordelte og derfor benyttes medianen som sentralmål.

Tabell 4

Antall pasienter som behandles med ulike medikamenter i løpet av studieperioden på fem dager (N=90)

<b>Behandling med medikament</b>	<b>Antall (%)</b>
Noradrenalin®	68 (75.6)
Adrenalin®	13 (14.4)
Dopamin®	23 (25.6)
Propofol®	60 (66.7)
Glukokortikoid	40 (44.4)
Insulin Actrapid®	80 (88.9)

Tabell 4 viser hvor mange pasienter som blir behandlet med Noradrenalin®, Adrenalin®, Dopamin®, Propofol®, Glukokortikoid og Insulin Actrapid® i løpet av de fem første dagene ved intensivavdelingen. Av pasientene er det 75.6 % får behandling med Noradrenalin®. Det er færre som behandles med Adrenalin® og Dopamin®. Hele 88.9 % får behandling med Insulin Actrapid® på et tidspunkt. Frekvensanalyse (fremgår ikke her) viser at antall pasienter med Insulinbehandling øker suksessivt fra dag en til dag fem, samt at dose administrert Insulin Actrapid® øker signifikant i løpet av studieperioden (Tabell 15).

## 4.2 Pasientenes blodsukker i løpet av studieperioden

Totalt ble det foretatt 2750 blodsukkermålinger på pasientene (N=90) i løpet av studieperioden på fem dager. Det ble utført et ulikt antall blodsukkermålinger på hver enkelt pasient. Gjennomsnittlig ble det målt 31.2 ( $\pm 6.2$ ) blodsukker per pasient i løpet av fem dager, som igjen utgjør ca. 6.2 blodsukker per pasient per dag.

En av oppgavens problemstillinger er; hvor stor prosentandel av intensivpasientene ved et universitetssykehus har et regulert blodsukker holdt innenfor anbefalte rammer (4.4-6.1 mmol/L), i løpet av de første fem døgn ved en intensivavdeling?

Tabell 5

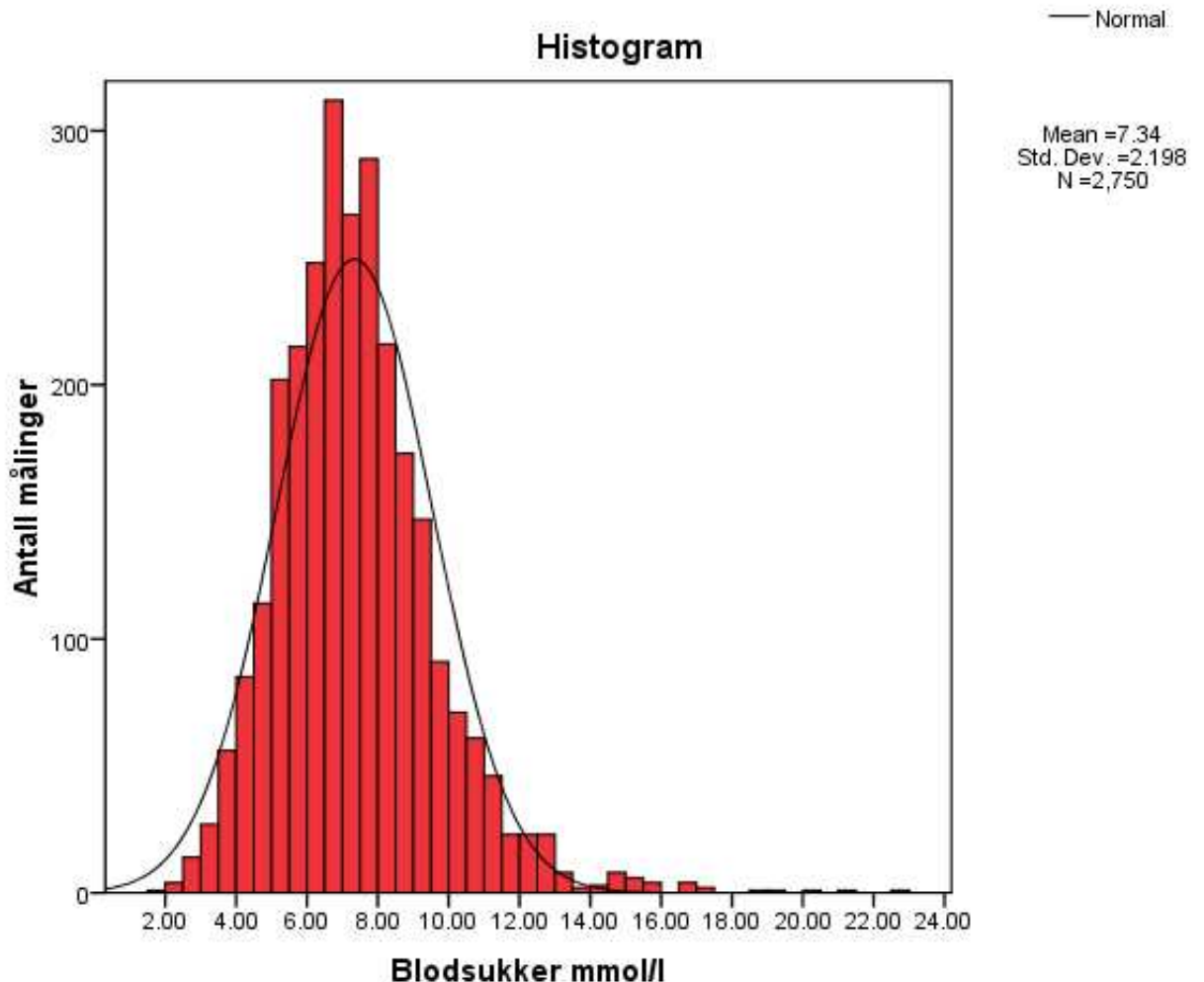
Pasientenes gjennomsnittelige blodsukker i studieperioden (N=90)

Gjennomsnitt (SD)	7.35( $\pm 0.95$ )
Median	7.22
Min	5.29
Max	10.08

Her vises en enkel tabell over alle pasientenes gjennomsnittlige blodsukker i løpet av studieperioden. Gjennomsnittlig blodsukker ligger på 7,35 mmol/L med et SD på 0.95 som viser spredning rundt gjennomsnittet. Medianen ligger noe under på 7.2. At medianen er ligger noe lavere enn gjennomsnittet kan tyde på at det finnes outlierne i materialet, men forskjellen mellom gjennomsnitt og median er forholdsvis liten. Laveste verdi er målt til 5.29 mmol/L og høyeste verdi er nesten dobbelt så høy (10,08 mmol/L). Dette indikerer at det er en stor spredning på blodsukkeret, pasientene imellom.

Med et KI 95 % på 7.15-7.55 mmol/L, betyr det at det er mindre enn 5 % sannsynlig at det sanne gjennomsnittet ligger utenfor de gitte områder.

Figur 7 Samtlige blodsukker tatt av 90 intensivpasienter (N=2750)



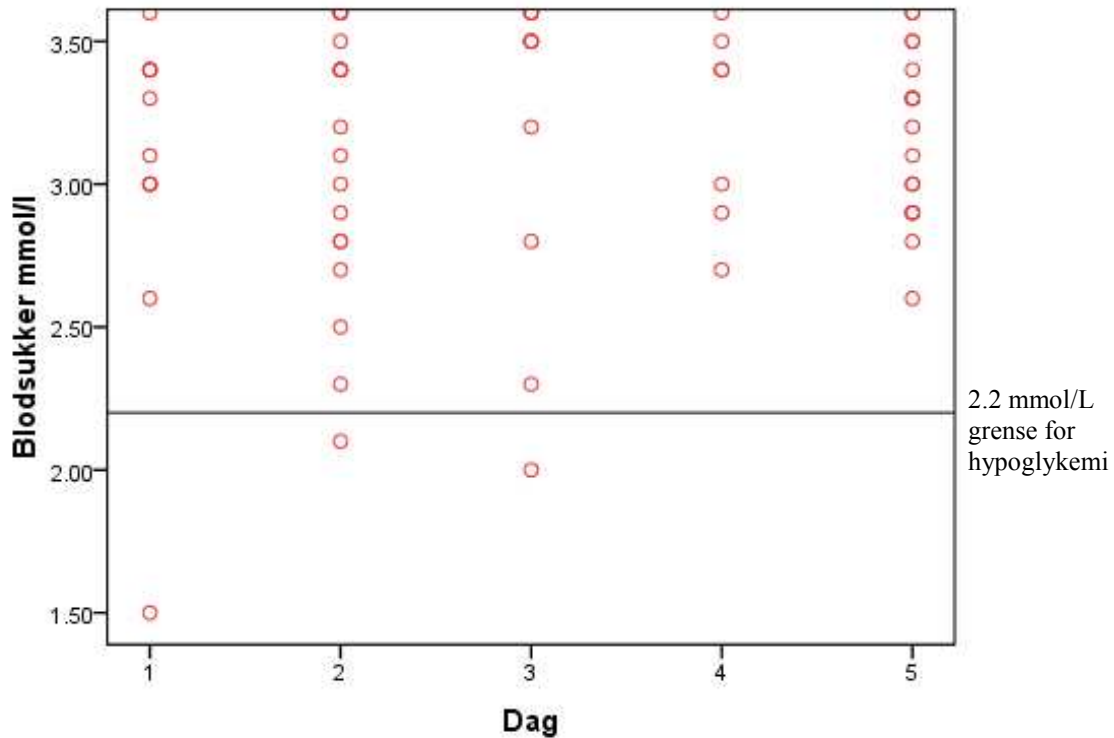
Dette histogrammet viser hvordan samtlige blodsukkermålinger (2750) fordeler seg. Majoriteten av observasjonene befinner seg innen normalfordelingskurven. Kun et fåtall observasjoner befinner seg utenfor kurven. Disse observasjonene utgjør en liten andel av alle observasjoner. Skewness er en indikator på symmetri blant de innsamlede data. Ved positiv verdi som her (1.0), er histogrammet flyttet mot venstre. Det betyr at flere observasjoner ligger på den lave siden av histogrammet. De få, men høye observasjonene som ligger utenfor normalfordelingskurven bidrar til at histogrammet får lang hale på høyere side. På grunnlag av omtalte verdier, histogram og Q-Q plot vurderes data materialet til å være normalfordelt.



Som histogrammet viser befinner kun 0.1 % av alle blodsukker seg under 2,2 mmol/L. Bare 23.4 % av alle 2750 målinger befinner seg mellom 4,4-6,1 mmol/L, og hele 70.5 % befinner seg over grensen på 6.1mmol/L. Gjennomsnittlig blodsukker ligger på 7.34 mmol/L.

Forholdet mellom pasientenes gjennomsnittlige blodsukker og totalt antall målinger utført i løpet av de fem første dagene er undersøkt med Pearson`s product-moment correlation, og man finner ingen sammenheng mellom antall målinger og pasientens gjennomsnittlige blodsukker ( $r=-0.060$ ,  $n=90$ ,  $p<0.577$ ). Hvor mange blodsukker man tar av pasientene fordeler seg tilfeldig i forhold til pasientenes gjennomsnittlige blodsukker. Det tas for eksempel ikke flere målinger av pasienter med høyt blodsukker framfor de som ligger noe lavere. Det vil derfor være naturlig å tro at alle 2750 blodsukker vist i histogrammet, representerer pasientenes blodsukkerfordeling godt.

Figur 8 Kartlegging av hypoglykemi (N=2750)



Scatterplottet viser lave blodsukkerverdier tatt av intensivpasientene de fem første dagene ved intensivavdelingen. Hypoglykemi er en komplikasjon ved blodsukkerregulering. Scatterplottet over viser tilfeller av hypoglykemi hos intensivpasientene i løpet av studieperioden fem dager. Her ser man at kun 3 (0.1 %) av 2750 registrerte blodsukker befinner seg under grensen for alvorlig hypoglykemi 2.2 mmol/L. Det ser ut til at den nedre grensen for registrerte blodsukker gradvis blir høyere ettersom dagene går, samtidig som spredningen blir mindre.

Tabell 6

Pasientenes gjennomsnittlige blodsukker delt i tre grupper (N=90)

<b>Blodsukker mmol/L</b>	<b>Antall pasienter(%)</b>
<4.39	0
4.4-6.1	6 (6.7)
>6.12	84 (93.3)

I tabell 6 ser man pasientenes (N=90) gjennomsnittlige blodsukker i studieperiodens fem dager, delt inn i tre kategorier. Anbefalt blodsukkerverdi er mellom 4.4-6.1mmol/L (Van den Berghe, 2001). Positivt er det at ingen ligger under det anbefalte området.

Det man ser her er at svært få pasienter har et gjennomsnittlig blodsukker innenfor hva litteraturen anbefaler, kun 6.7 %. Hele 93.3 % ligger over det anbefalte området.

Tabell 7

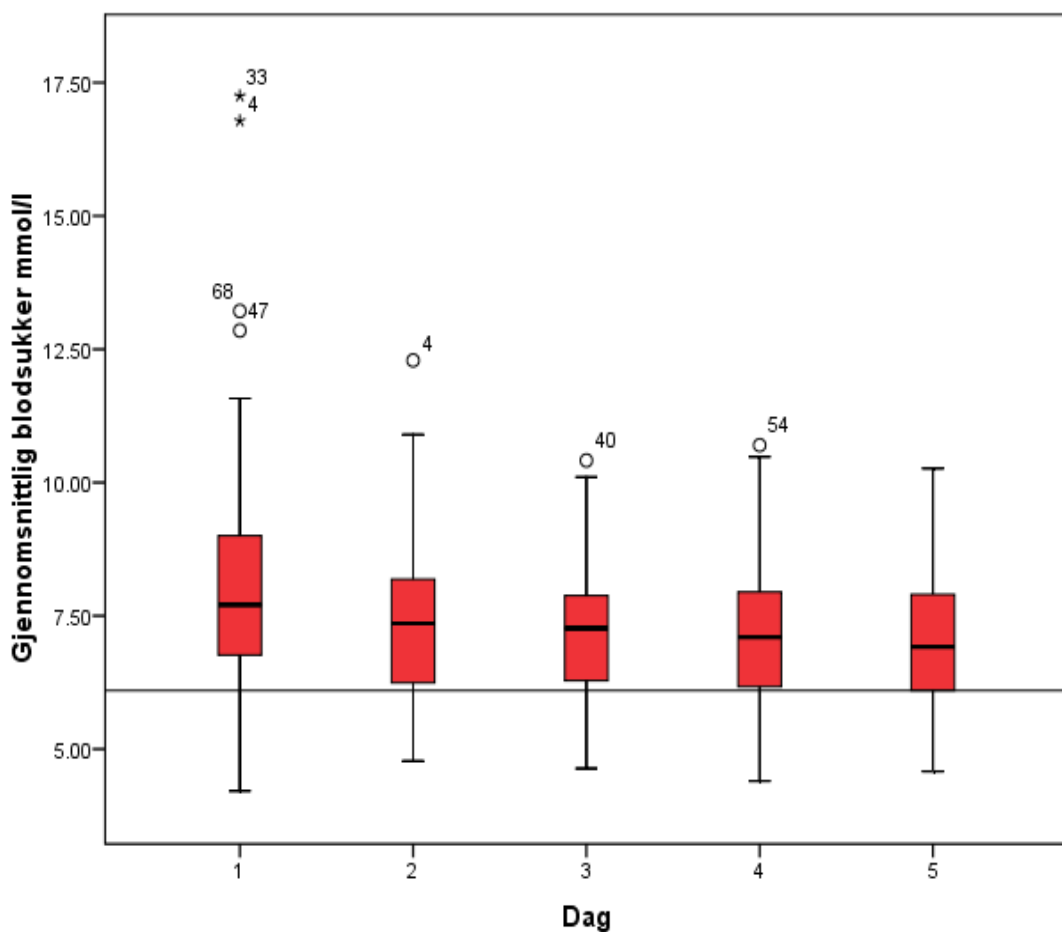
Pasientenes gjennomsnittlig blodsukker delt i fire grupper (N=90)

	<b>Blodsukker mmol/L</b>	<b>Antall pasienter(%)</b>
Gruppe 0	<4.39	0
Gruppe 1	4.4-6.1	6 (6.7)
Gruppe 2	6.12-7.22	38 (42.2)
Gruppe 3	>7.23	46 (51.1)

Denne tabellen er mye lik tabell 6. Her er gruppene delt inn noe annerledes. Vi har delt de med høyt blodsukker (dvs >6.1) i to grupper; en gruppe med et moderat forhøyet blodsukker, og en gruppe med et noe høyere blodsukker. Dette har vi gjort for å se om graden av forhøyet blodsukker har betydning for outcome (analyser hvor denne grupperingen er benyttet, vises senere i oppgaven). Vi har valgt å dele gruppen > 6.1 i to ved median.

Median er benyttet som cutt-off, da det ikke finnes noen klinisk grense som er naturlig å benytte. Gruppene er ikke normalfordelte i følge Q-Q plot, histogram og normality test. Videre analyser når disse gruppene tas i bruk er derfor av ikke-parametrisk art.

Figur 9 Boxplott som viser pasientenes gjennomsnittlig blodsukker over de fem første dagene (N=90)



Her illustreres pasientenes (N=90) gjennomsnittlige blodsukker i studieperioden over fem dager. Boxplottet viser det samme som tabell 8. Det er fordelaktig å benytte median og boxplott her, da det finnes flere ekstremverdier i datasettet.

De gjennomsnittlige blodsukkerverdiene på dag 1 har en større spredning enn de andre dagene. Antall outlierne og ekstremverdier som strekker seg mer enn 1,5-3 lengder fra boksen blir færre ettersom dagene går. Gruppens median er forholdsvis like, men er svakt dalende over de 5 dagene fra 7,7 til 6,9 mmol/L (Tabell 8).

Videre trekkes 90-og 10- prosentilen gradvis nærmere 50- prosentilen ettersom dagene går. Dette kan indikere at pasientene får et bedre regulert gjennomsnittlig blodsukker i løpet av studieperioden.

Tabell 8

Gjennomsnittlig blodsukker gjennom studieperioden (fra første til femte dag) (N=90)

	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	Dag 5
<b>Gjennomsnitt</b> blodsukker mmol/L (SD)	8.0 (2.3)	7.4 (1.5)	7.0 (1.2)	7.2 (1.3)	7.0 (1.2)
<b>Median</b> blodsukker mmol/L	7.7	7.4	7.3	7.1	6.9
<b>Min.</b> blodsukker mmol/L	4.2	4.8	4.4	4.4	4.6
<b>Max.</b> blodsukker mmol/L	17.3	12.3	10.6	10.7	10.3

Tabell 8 viser pasientenes (N=90) gjennomsnittlige blodsukker fordelt på de fem første dagene ved avdelingen. Pasientenes gjennomsnittlige blodsukker ligger ikke innefor grensen av anbefalt nivå. Man ser at gjennomsnittverdien og medianen er nokså like, men dataene er ikke normalfordelte. Blodsukkeret blir gradvis lavere utover i studieperioden. Også maximum verdiene blir gradvis lavere ettersom dagene går, mens minimum verdiene viser ingen spesiell trend, men holder seg stabilt. Dette kan bety at pasientene får et bedre regulert blodsukker, med mindre høye ekstremverdier, og ingen økning av gjennomsnittlig lave blodsukker verdier ettersom dagene går.

Det er utført en Friedman Test (pga ikke normalfordelte data) for å undersøke om det er en forskjell i pasientenes gjennomsnittlige blodsukker de fem ulike dagene imellom. Det ble funnet en signifikant ( $p < 0.004$ ) forskjell i pasientenes gjennomsnittlige blodsukker i løpet av de fem første dagene. Testen sier ikke noe om mellom hvilke dager forskjellen ligger. Når man sammenlikner rangeringen av de fem scorene testen oppgir, viser de en gradvis nedgang i score de tre første dagene, for så å stoppe opp. Altså pasientenes gjennomsnittlige blodsukker faller de tre første dagene, for så å flate ut noe.

Det er så utført Wilcoxon signed rank test for å undersøke mellom hvilke dager det er en signifikant forskjell i pasientenes gjennomsnittlige blodsukker. Man finner da at det er en signifikant forskjell (nedgang) i blodsukker fra dag en til dag fem ( $p < 0.01$ ).

Det er i midlertidig ikke funnet noen signifikant forskjell i pasientenes blodsukker de andre dagene imellom.

### 4.3 Sammenheng mellom ulike faktorer og gjennomsnittlig blodsukker i løpet av hele studieperioden

Denne delen av kapittelet skal se nærmere på om det finnes enkelte faktorer som ses i sammenheng med et gjennomsnittlig høyt blodsukker i hele studieperioden. Er det noe som kan tenkes å påvirke pasientenes blodsukker i slik grad at de utvikler hyperglykemi? Eller finnes det faktorer som opptrer samtidig med hyperglykemi?

Tabell 9

Forskjell i pasientens gjennomsnittlige blodsukker med og uten medikamentell behandling (N=90)

	Pasienter med behandling		Pasienter uten behandling		p-verdi (3)
<b>Medikamentell behandling</b>	Antall	Gjennomsnittlig blodsukker	Antall	Gjennomsnittlig blodsukker	
Glukokortikoid (1)	40	7.2 (6.6-7.8)	50	7.3 (6.9-8.0)	0.287
Propofol® (2)	60	7.4 (0.9)	30	7.3 (1.0)	0.497
Adrenalin® (2)	13	6.9 (0.5)	77	7.4 (0.9)	0.007
Noradrenalin® (1)	68	7.1 (6.6-7.6)	22	7.8 (7.3-8.8)	0.001
Dopamin® (2)	23	7.4 (0.8)	67	7.3 (0.9)	0.623
Insulin® (1)	79	7.2 (6.6-7.8)	11	7.3 (7.0-7.7)	0.480

1 Verdier oppgitt er median (interkvartilbredde)

2 Verdier oppgitt er gjennomsnitt (SD)

3 p- verdi funnet ved Mann Withney U-test og Independent t-test i forhold til normalfordeling.

I tabell 9 er det utført to ulike tester (avhengig av normalfordelingen til gruppene), for å se om det er forskjell i blodsukker mellom grupper som får medikament behandling og de som ikke får medikament behandling.

Som vises av tabellen over, er det to behandlingsformer hvor det er en signifikant ( $p<0.05$ ) forskjell i blodsukker mellom de to gruppene. Behandling med Adrenalin® ( $p<0.007$ ) og Noradrenalin ( $p<0.001$ ).

Det er i tillegg utført analyser som Mann-Whitney U test, Independent t-test, samt Kjiikvadrat test i forhold til gjennomsnittlig blodsukker og mortalitet, diabetes som tillegg sykdom og kjønn. Det er ikke påvist signifikante funn.

For å se på grad av sammenhengen mellom blodsukker og behandling med Adrenalin® og Noradrenalin® er det utført korrelasjonsanalyser. Korrelasjonsanalysen mellom Adrenalin® og gjennomsnittlig blodsukker er utført med Pearson's product-moment correlation da datamaterialet er normalfordelt. Det viser seg at det ikke er signifikant korrelasjon mellom behandling med medikamentet Adrenalin® og pasientens blodsukker ( $r=-0.190$ ,  $n=90$ ,  $p=0.073$ ). Det vises en tendens til lavere gjennomsnittlig blodsukker jo høyere dose Adrenalin® pasientene får.

Videre er det utført Spearman's Rank Order korrelasjon (på grunn av ikke normalfordelte data) mellom pasientenes gjennomsnittlige blodsukker og gjennomsnittlig dose Noradrenalin® i løpet av de fem første dagene ( $r=-0.294$ ,  $n=90$ ,  $p<0.01$ ). Det viser en signifikant sammenheng mellom pasientens gjennomsnittlige blodsukker og størrelse på den gjennomsnittlige dose Noradrenalin®. Liten og negativ styrke på korrelasjonskoeffisienten indikerer lavere gjennomsnittlig blodsukker jo større Noradrenalin® dose. Dette bekreftes også med scatterplot (vises ikke her).

Tabell 10

Korrelasjon mellom pasientenes gjennomsnittlige blodsukker og eventuelle påvirkningsfaktorer

<b>Faktorer</b>	<b>n=</b>	<b>r=</b>	<b>p-verdi<sup>(3)</sup></b>
SAPS II <sup>(2)</sup>	85	0.104	0.346
NEMS <sup>(2)</sup>	90	-0.024	0.826
Innkomst blodsukker <sup>(1)</sup>	90	0.426	<0.001
Alder <sup>(1)</sup>	90	0.113	0.289
Kcal/kg kroppsvekt <sup>(1)</sup>	82	-0.132	0.236

1 ikke normalfordelte data

2 normalfordelte data

3 p- verdi funnet ved Pearson`s product-moment correlation og Spearmans correlation i forhold til normalfordeling.

Her er det utført korrelasjonsanalyser for å se om det finnes noen sammenheng mellom pasientenes gjennomsnittlige blodsukker og andre eventuelle påvirkningsfaktorer.

Det ble kun funnet signifikant ( $p < 0.05$ ) sammenheng mellom pasientenes innkomstblodsukker og pasientens gjennomsnittlige blodsukker i studieperioden.

Analysen viser at det er en positiv medium sterk korrelasjon mellom pasientenes innkomstblodsukker og deres gjennomsnittlige blodsukker, det vil si jo høyere innkomstblodsukker desto høyere gjennomsnittlig blodsukker de fem første dagene.



Tabell 11

Forskjell i inntakstblodsukker mellom tre pasientgrupper (N=90)

Gruppe	Inntakst blodsukker mmol/L (1)	p-verdier (2)
Gruppe 1: (4.4-6.1 mmol/L)	4.8 (3.7-6.9)	Gr.1 vs Gr. 2= 0.078
Gruppe 2: (6.11-7.22 mmol/L)	6.8 (5.1-8.4)	Gr.2 vs Gr. 3= <0.02
Gruppe 3: (>7.23 mmol/L)	8.5 (6.7-11.0)	Gr.3 vs Gr. 1= <0.02

1 Verdier oppgitt er median (interkvartilbredde)  
2 p- verdi funnet ved Mann-Withney test

I tabell 11 er pasientene delt inn i de samme gruppene som i tabell 7. Tabell 11 viser median inntakstblodsukker, interkvartilbredde og p-verdi de tre gruppene imellom. Gruppen med gjennomsnittlig blodsukker mellom 4.4-6.1 mmol/L har også det laveste inntakstblodsukketet (median). Interkvartilbredden er mindre enn hos de andre gruppene. Gruppe nummer 2 med høyere inntakstblodsukker har større spredning. I gruppe 2 er det pasienter som har et lavt inntakstblodsukker, men som likevel får gjennomsnittlig blodsukker over anbefalt område. Den siste gruppen ligger høyere enn begge de to andre i inntakst blodsukker (median), samtidig har pasientene her den største spredningen. Medianen stiger gradvis fra gruppe 1 til gruppe 3. Tabellen viser en tendens til at pasientene får ett høyere gjennomsnittlig blodsukker desto høyere inntakstblodsukkeret er.

For å finne ut mellom hvilke grupper forskjellene ligger, er det benyttet Mann-Withney U test, flere ganger mellom de ulike gruppene (Tabell 11). Det ble funnet signifikant forskjell ( $p < 0.02$ ) i inntakstblodsukker mellom gruppe 1 og gruppe 3, samt mellom gruppe 2 og gruppe 3. Median verdien i gruppe 3 var 8.5, mens den var signifikant lavere i gruppe 1 og 2 (4.8 og 6.8 mmol/L).

Det viser at pasienter med et høyere innkombstblodsukker, har mindre sjanse til å få et gjennomsnittlig blodsukker i løpet av de fem første døgn holdt innenfor de anbefalte rammer 4.4-6.1 mmol/L.

Det er utført en rekke ulike analyser med de tre gruppene fra tabell 11. Det er ikke funnet signifikante forskjeller mellom gruppene når det gjelder faktorer som alder, kjønn, SAPS II, NEMS, diabetes som tilleggssykdom, mortalitet, dose med ulike medikamenter.

#### 4.4 Sammenheng mellom ulike faktorer og gjennomsnittlig blodsukker på dag fem

Tabell 12

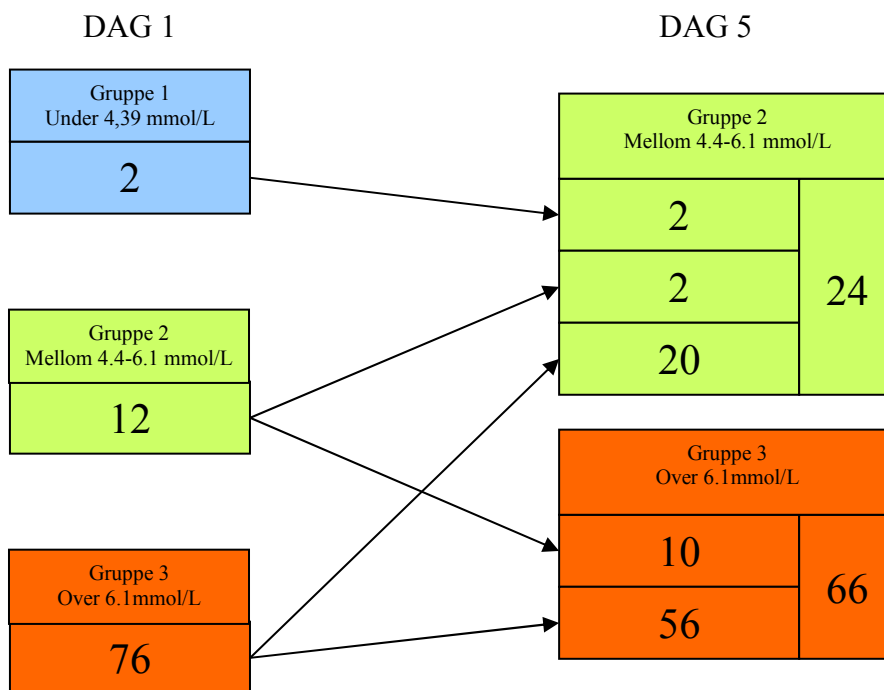
Antall pasienter med gjennomsnittlig blodsukker (fordelt i tre grupper) i løpet av studieperiodens fem dager N=90 (%)

Grupper	Dag1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	Dag 5
<b>Gj.blodsukker</b> <b>&lt;4.39 mmol/L</b>	2 (2.2)	0	0	0	0
<b>Gj.blodsukker</b> <b>4.4-6.1</b> <b>mmol/L</b>	12 (13.3)	20 (22.2)	19 (21.3)	18 (20.2)	24 (26.7)
<b>Gj.blodsukker</b> <b>&gt;6.1 mmol/L</b>	76 (84.4)	69 (77.5)	70 (78.7)	71 (79.8)	66 (73.3)

Tabell 12 viser antall pasienter (N=90) med gjennomsnittlige blodsukker fordelt i tre grupper. Pasientenes gjennomsnittlige blodsukker er delt inn i kategoriene <4.39, 4.4-6.1 og >6.1 mmol/L, som i tabell 6 (Van den Berghe, 2001). Trenden er at flere pasienter får et gjennomsnittlig blodsukker regulert ned mot normalområdet ettersom dagene går. På dag en, er det kun to pasienter som har et gjennomsnittlig blodsukker under 4.39 mmol/L.

Antall pasienter som har et regulert blodsukker innenfor de anbefalte grensene mellom 4.4-6.1 mmol/L, øker gradvis fra dag en til fem, fra 12 (13.3 %) til 24 (26.7 %). Samtidig faller antall pasienter som har ett for høyt gjennomsnittlig blodsukker fra dag en til dag fem 76 (84.4 %) til 66 (73.3 %).

Figur 10 Hvordan pasientene forflytter seg mellom de tre ulike gruppene fra dag en til dag fem



1. Figur 10 er fremstilt på grunnlag av en krysstabell. Figuren beskriver hvor mange pasienter som befinner seg i de tre ulike gruppene på dag **en** og på dag **fem**. De er her delt inn i samme grupper som i tabell 12. Pasientene som befinner seg i gruppe 2 har et gjennomsnittlig blodsukker holdt innenfor anbefalte verdier. Gruppe 1 ligger for lavt, og gruppe 3 ligger for høyt.

Det er to pasienter som har et lavere gjennomsnittlig blodsukker enn anbefalt på dag en. Dette forandrer seg til dag fem hvor ingen ligger under anbefalt område.

På dag en, er det totalt 12 pasienter som befinner seg innefor normal område. På dag 5 er dette tallet doblet seg til 24 pasienter.

Av de 12 pasientene som befinner seg innenfor anbefalt område på dag en, er det hele 10 som har forflyttet seg opp til gruppe 3, og kun 2 av de 12 som fortsetter å ligge innenfor anbefalt område på dag fem.

På dag en, er det hele 76 pasienter som befinner seg i gruppe tre og som dermed ligger for høyt i gjennomsnittlig blodsukker. Dette antallet går ned til 66 på dag fem. Figuren viser at 20 av de 76 pasientene flyttes ned fra gruppe 3 til gruppe 2, fra dag en til dag fem.

Figuren viser altså at vi har en dobling av pasienter med gjennomsnittlig blodsukker innenfor det anbefalte området fra dag en (12) til dag fem (24). Det er interessant nok ikke de samme pasientene som ligger innenfor det anbefalte område på dag en som fortsatt ligger der på dag fem. Det er faktisk kun to pasienter. Det er av interesse å se videre på karakteristika til pasientene i de to gruppene, det vil si de som ligger innenfor anbefalt område på dag fem (gruppe 2) og de som ligger for høyt på dag fem (gruppe 3).

Tabell 13

Forskjell i pasientkarakteristika mellom pasientgruppe 2 og pasientgruppe 3, på dag fem

	<b>Gruppe 2</b> <b>Pasienter med blodsukker</b> <b>mellom 4.4-6.1 mmol/L</b> <b>(n=24)</b>	<b>Gruppe 3</b> <b>Pasienter med blodsukker &gt;6.1</b> <b>mmol/L (n=66)</b>	<b>p-verdi</b> <b>(3)</b>
Alder (2)	63.92 (13.73)	63.89 (13.08)	0.824
SAPS II (1)	46.50 (39.00-59.00)	46.00 (38.50-55.50)	0.488
NEMS (2)	37.18 (5.12)	36.28 (7.5)	0.807
Innkomst blodsukker mmol/L (1)	7.7 (6.15-10.03)	7.3 (5.60-10.00)	0.456
Gjennomsnittlig blodsukker mmol/L (2)	6.8 (0.98)	7.5 (0.88)	<0.002

1 Verdier oppgitt er median (interkvartilbredde)

2 Verdier oppgitt er gjennomsnitt (SD)

3 p- verdi funnet ved Mann Withney U-test og Independent-samples t-test i forhold til normalfordeling.

Tabell 13 beskriver forskjeller i pasientkarakteristika mellom pasientgruppe 2 og pasientgruppe 3. Ulike faktorer som alder, SAPS II, NEMS og blodsukker er sammenliknet mellom de to gruppene.

Som det vises av tabellen er det kun en signifikant forskjell mellom gruppene i gjennomsnittlig blodsukker ( $p < 0.002$ ). Gruppe 3 (7.5 mmol/L) ligger høyere i blodsukker enn gruppe 2 (6.8 mmol/L). Klinisk sett er denne forskjellen nokså stor.

Alder, SAPS II, NEMS og innkomst blodsukker er nokså lik for begge grupper. Innkomstblodsukkeret til pasientene i gruppe 2 tenderer til å ligge høyere enn gruppe 3, men ikke signifikant ( $p < 0.456$ ).

Frekvens analyse viser at pasientene i gruppe 2 har en stor spredning på inntakstblodsukker, fra 3.7- 16.8 mmol/L. Og gruppe 3 har spredning fra 2.6-18.9 mmol/L. Dette indikerer at det ikke er mulig og predikere hvilke pasienter som kommer til å ha ett gjennomsnittlig blodsukker innenfor anbefalt område på dag fem, på grunnlag inntakstblodsukker.

#### 4.5 Sammenheng mellom gjennomsnittlig blodsukker og behandling med Insulin Actrapid®

Tabell 14

Forskjell i antall pasienter med medikamentell behandling, mellom pasientgruppe 2 og 3, på dag fem

	Gruppe 2		Gruppe 3		p-verdi
	Antall pasienter (%) med blodsukker mellom 4.4-6.1 mmol/L (n=24)		Antall pasienter (%) med blodsukker >6.1 mmol/L (N=66)		
Medikament	Behandling	Ikke behandling	Behandling	Ikke behandling	
Noradrenalin®	20 (83.3)	4 (16.7)	48 (72.7)	18 (27.3)	0.448(1)
Adrenalin®	4 (16.7)	20 (83.3)	9 (13.6)	57 (86.4)	0.740(2)
Dopamin®	6 (25.0)	18 (75.0)	17 (25.8)	49 (74.2)	1.0(1)
Propofol®	16 (66.7)	8 (33.3)	44 (66.7)	22 (33.3)	1.0(1)
Glukokortikoid	12 (50.0)	12 (50.0)	28 (42.4)	38 (57.6)	0.689(1)
Insulin®	24 (100)	0 (0)	55 (83.3)	11 (16.7)	0.033(1)

1 p-verdiene er funnet ved Kjii-kvadrat (continuity correction) test

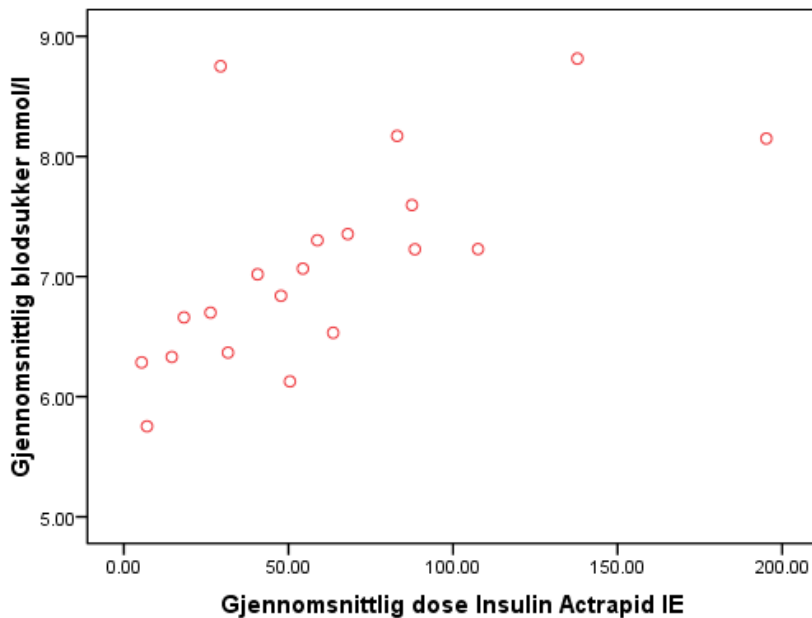
2 p-verdiene er funnet ved Fisher's Exact test

Tabell 14 viser hvor mange pasienter som får behandling med ulike medikamenter i de to gruppene. Antall pasienter i de ulike gruppene fordeler seg nokså likt, bortsett fra ved insulinbehandling. Det er signifikant ( $p < 0.05$ ) forskjell i insulinbehandling mellom de to gruppene.

Utfører man en Bonferroni kalkulasjon er det ingen signifikante funn. Videre viser tabellen at pasientene med gjennomsnittlig blodsukker innenfor anbefalt område på dag fem får insulinbehandling hver dag. Det er hele 11 av 55 pasienter i gruppen som ligger over anbefalt område ( $>6.1$  mmol/L) som ikke får insulinbehandling i løpet av de fem første dagene. Til sammen 10 av de 11 pasientene har ligget i gruppe 3, alle fem dager uten å ha blitt insulinbehandlet.

Alle analyser fra tabell 13 og 14 er utført mellom flere ulike subgrupper hentet fra figur 10. Det er funnet signifikante forskjeller ( $p<0.05$ ) i gjennomsnittlig blodsukker subgruppene imellom, men ingen signifikant forskjell i alder, SAPS II eller NEMS. I tillegg vises tendenser til at pasientene som flyttes ned en gruppe, fra å ha for høyt blodsukker til å ha blodsukker innenfor anbefalt område, får mer Insulin Actrapid® enn pasientene som flyttes opp en gruppe. Det ses også tendenser til at pasienter med et høyere blodsukker er noe eldre og har høyere SAPS II enn de med et lavere blodsukker, samt at pasienter med en høyere dose Noradrenalin® har et lavere gjennomsnittlig blodsukker, men ingen signifikante funn.

Figur 11 Forholdet mellom pasientgruppen (subgruppen med 20 pasienter fra figur 10) sitt gjennomsnittlige blodsukker og gjennomsnittlig Insulin Actrapid® dose per dag (N=20)



Scatterplottet over illustrerer forholdet mellom subgruppen bestående av 20 pasienter fra figur 10 sitt gjennomsnittlige blodsukker, og daglig dose Insulin Actrapid®. Dette er subgruppen hvor pasientene i utgangspunktet har for høyt blodsukker på dag en, men blir regulert ned til normalområdet frem til dag fem.

Spearman's Rank Order korrelasjonsanalys viser at det er en sterk positiv korrelasjon mellom gjennomsnittlig blodsukker og gjennomsnittlig dose Insulin Actrapid® dose ( $p < 0.0001$ ,  $n = 20$ ,  $r = 0.708$ ). Jo høyere gjennomsnittlig blodsukker, desto mer Insulin Actrapid® får pasienten, som også bekreftes via scatterplot. Dette indikerer at av de 20 pasientene som lå for høyt i blodsukker på dag en, får de som hadde det høyeste blodsukkeret mest Insulin Actrapid®. Pasientene får Insulindose i forhold til sitt blodsukkernivå. I andre pasientgrupper hvor pasientene øker sitt gjennomsnittlige blodsukker fra dag en til dag fem, ses ingen korrelasjon mellom gjennomsnittlig blodsukker og gjennomsnittlig dose Insulin Actrapid®.



Tabell 15

Intensivpasientenes gjennomsnittlige blodsukker og dose Insulin Actrapid®  
per dag, i studieperiodens fem dager (N=90)

	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	Dag 5
<b>Median</b> blodsukker mmol/L	7.7	7.4	7.3	7.1	6.9
<b>Median</b> Insulin Actrapid® dose IE (1)	3.0	25.2	32.5	52.4	50.1

1 N=86

I tabell 15 ser man intensivpasientenes blodsukker og dose Insulin Actrapid® i de fem ulike dagene. Blodsukkeret blir gradvis lavere, samtidig som pasientene gradvis mottar en større dose Insulin Actrapid® for hver dag, bortsett fra mellom dag fire og dag fem, hvor det er en liten nedgang i administrert Insulin Actrapid® dose.

Det er utført en Friedman Test (på grunn av ikke-normalfordelte data) for å undersøke om det er en forskjell i dose Insulin Actrapid® som pasientene mottar de fem dagene i mellom. Det ble funnet en signifikant ( $p < 0.0005$ ) forskjell i administrert dose Insulin Actrapid® i løpet av de fem første dagene. Testen sier ikke noe om mellom hvilke dager forskjellen ligger. Når man sammenlikner rangeringen av de ulike fem scorene testen oppgir, viser de en gradvis økning alle dager. Altså mottar pasientene mer Insulin Actrapid® for hver dag som går.

Det er så utført Wilcoxon signed rank test for å undersøke mellom hvilke dager det er en signifikant forskjell i administrert dose Insulin Actrapid®. Man finner da at det er en signifikant forskjell ( $p < 0.01$ ) i administrert dose Insulin Actrapid® mellom alle dager unntatt mellom dag fire og fem ( $p < 0.15$ ), samt unntatt mellom dag to og tre ( $p < 0.14$ ).

På grunn av ikke-normalfordelte data er det så utført en Mann-Whitney U test for å se om pasientene med Noradrenalinbehandling mottar større dose Insulin Actrapid® enn de uten Noradrenalinbehandling. Pasientene med Noradrenalinbehandling mottar noe større dose Insulin Actrapid®, men ikke signifikant ( $p < 0.173$ ).

## 4.6 Oppsummering av resultater

En svært liten andel (6.7 %) av intensivpasientene har et gjennomsnittlig blodsukker holdt innenfor anbefalte rammer (4.4-6.1 mmol/L) i løpet av de fem første dagene ved intensivavdelingen. Man ser at blodsukkerverdiene gradvis blir lavere ettersom dagene går, men det er først på dag fem det er påvist en signifikant ( $p<0.01$ ) nedgang i intensivpasientenes gjennomsnittlige blodsukker. Intensivpasientene får også en signifikant ( $p<0.0005$ ) økende mengde Insulin Actrapid® fra dag en til dag fem. Det er svært få tilfeller av hypoglykemi registrert, og antallet blir mindre ettersom dagene går.

En faktor som opptrer samtidig med hyperglykemi er høyt innkombstblodsukker. Pasienter med innkombstblodsukker over 8.5 mmol/L (median) har et signifikant ( $p<0.02$ ) høyere gjennomsnittlig blodsukker enn pasienter med innkombstblodsukker  $<6.8$  mmol/L (median).

To andre faktorer som opptrer samtidig med hyperglykemi, er pasienter med ingen behandling med Adrenalin® ( $p<0.007$ ) og ingen/liten behandling med Noradrenalin® ( $p<0.001$ ). Det ses en signifikant ( $p<0.01$ ) sammenheng mellom dose Noradrenalin® pasientene mottar og deres blodsukker. Høyere blodsukker desto lavere dose Noradrenalin®.

Faktorer som høy alder, SAPS II og NEMS, tenderer til å opptre samtidig med hyperglykemi, men ingen signifikante funn.

## KAPITTEL 5.0 DISKUSJON

### 5.1. Metodologisk diskusjon

I denne delen av kapittelet vil jeg diskutere mitt valg av metode, design, utvalg, studiens reliabilitet og validitet. Senere i kapittelet diskuteres resultatene.

#### 5.1.2 Design

Dette er en retrospektiv observasjonsstudie med repeterte målinger. Det er umulig å unngå tidsperspektivet i retrospektive studier da forskeren søker svar på tilstander eller hendelser som allerede har skjedd. Man søker å få kunnskap om et nåværende fenomen i henhold til et perspektiv som går bakover i tid, før studien har begynt (Polit and Beck, 2004). Denne studien har som mål å forsøke å kartlegge blodsukkeret til pasienter som allerede har vært innlagt og utskrevet fra en intensivavdeling. Data er hentet ved å gå tilbake i pasientens journal. Svakheten ved å benytte retrospektiv design er at opplysningene man ønsker å kartlegge kan være mangelfulle, mindre detaljerte og enkelte ganger fraværende (missing data). For å komme frem til mest korrekt og optimalt resultat er viktig å kartlegge om man har missing data, hvorfor man har missing data og hvordan man skal håndtere dem i videre analyser (Pallant, 2005). Opplysninger som har vært spesielt mangelfulle i denne studien er mortalitet, SAPS II og kcal/kg. Det ser ikke ut til at missing data har et systematisk mønster i denne studien, og pasienter med missing data er tatt med i videre analyser. Antall missing data oppgis alltid, samt at det tas hensyn det i vurderingen av resultatene.

En observasjonsstudie med repeterte målinger kan gi mange metodologiske utfordringer. Det er av interesse å se utviklingen av både effekt og årsaksvariabler (Benestad et al, 2004). I denne studien var ønske å kartlegge intensivpasientenes blodsukker og utviklingen av blodsukkeret de fem første døgn i avdelingen. Det var av interesse å se om enkelte faktorer opptrådte samtidig med, eller påvirket blodsukkeret (effektvariabelen).

Longitudinelle studier kan foregå over måneder og år (Benestad et al, 2004). I denne observasjonsstudien med repeterte målinger er det svært kort tid mellom de innhenting av data, og hele studieperioden strekker seg kun over 5 dager. Ideelt sett burde man ha fulgt opp samtlige intensivpasienter på avdelingen fra innkomst til utreise. Dette lot seg ikke utføre i denne studien, da det ville blitt for omfattende for en masterstudie. Fem dager er valgt da forskning viser at det er fortrinnsvis intensivpasienter som har ligget i fem dager eller mer, som har størst fordel av hyperglykemibehandling ned mot området 4.4-6.1 mmol/L (Van den Berghe et al, 2001 og Van den Berghe et al, 2006). Dersom man hadde valgt å samle inn data kun på dag en og dag fem, ville man kunne gå glipp av nyttig informasjon om intensivpasientenes blodsukkertrend. Det er viktig å få kartlagt pasientenes faktiske gjennomsnittlige blodsukker, noe man ikke ville fått, ved kun å samle inn data fra første og siste dag. At man følger pasientenes blodsukker over tid, kan gi et mer korrekt bilde enn om man samler inn blodsukkerverdier ved ett tidspunkt. Dette er en styrke ved studien.

Jo lenger det er mellom observasjonene i en studie, desto større frafall i utvalget vil man kunne få (Polite et al, 2004). Grunnen til lite frafall i denne studien er inklusjonskriteriene som eliminerer pasienter som ikke har ligget på intensivavdelingen hele studieperioden.

### 5.1.3 Utvalg

En representativ gruppe av populasjonen kan kalles et utvalg. Desto større utvalg er, jo mer nøyaktig vil observasjonene beskrive populasjonen (Benestad et al, 2004). Utvalget i denne studien består av 90 tilfeldig valgte intensivpasienter som har vært innlagt ved et Universitetssykehus i Oslo i perioden fra januar 2005 til og med januar 2008. Totalt er ca. 300-400 intensivpasienter behandlet ved intensivavdelingen hvert år. Populasjonen er da ca 900-1200 pasienter i løpet av 3 år. I forhold til styrkeberegningen (medisinsk vs kirurgisk pasient) var det behov for å inkludere 100 pasienter i hver gruppe for å kunne påvise en forskjell i gjennomsnittlig blodsukker med styrke på 80 % og 5 % signifikant nivå. Under gitte omstendigheter lot dette seg ikke gjøre. Det er inkludert tilstrekkelig antall pasienter for å analysere problemstillingen; hvor stor andel av intensivpasientene har et blodsukker innefor anbefalt område?

Det er også inkludert tilstrekkelig antall pasienter for å analysere problemstillingen; i hvilken grad opptrer behandling med medikamentet Noradrenalin® samtidig med hyperglykemi? Det er ikke utført strykeberegning for alle inkluderte faktorer i denne studien. Dette er en svakhet ved studien, og det er mulig at det i noen tilfeller er utført analyser mellom for små utvalg (tabell 11 og figur 11). I studier med små utvalg er muligheten for å begå en type 2 feil større. Om man beholder nullhypotesen feilaktig og ikke finner signifikant forskjell i gruppene, begår man en type 2-feil. Dette må man være spesielt observant på også når man deler utvalget i mindre subgrupper og analyserer disse. Det er derfor en mulighet for at det faktisk er en forskjell mellom noen av subgruppene i denne studien, som ikke kommer frem av analysene (Bjørndal, 2004). Analyser av pasientenes gjennomsnittlige blodsukker i forhold til deres primærdiagnose er nettopp av denne grunn svært begrenset i denne studien.

Pasientene er selektert via inklusjon- og eksklusjonskriterier som tidligere omtalt i metodekapittelet. Populasjonen utvalget er trukket ut fra, er pasienter inneliggende ved en generell intensivavdeling med både medisinske og kirurgiske pasienter. Både elektive og øyeblikkelig-hjelp pasienter er representert. Siden utvalget består av 90 tilfeldig utvalgte pasienter, er det naturlig å tro at pasientene fordeler seg tilfeldig, og derved representerer populasjonen godt. Men det er på en annen side mange faktorer som kan bidra til seleksjonskjevhet, som igjen forringer den interne validiteten. Dette diskuteres noe senere.

#### 5.1.4 Reliabilitet

Alle studier inneholder en grad av målefeil. Det kan være tilfeldige eller systematiske målefeil. Tilfeldige variasjoner forekommer naturlig hos individer og ved bruk av apparater. Statistiske metoder kan ta hånd om tilfeldige måle feil (Benestad et al, 2004). I denne studien kan man tenke seg at en viss variasjon kan forekomme i pasientens blodsukkermålinger, selv om prøvene er tatt på samme tid med samme type apparater. Både individuelle faktorer hos pasienten og små variasjoner i apparatet som benyttes, kan gi utslag. Reliabilitet er et mål på i hvor stor grad gjentatte målinger gir samme resultat. Ved laboratorieprøver forventes høy reliabilitet. Blodgassapparatene og annet teknisk utstyr som benyttes til pasientbehandling er vurdert av sykehuset til å ha høy reliabilitet. Det er benyttet to ulike blodgass-analysemaskiner til analyser av pasientens arterielle blod (Radiometer Copenhagen ABL700 og Cobas b 221).

Reproduserbarheten mellom disse to apparatene er ikke testet på forhånd i denne studien, men bruk av de to apparatene er godkjent av sykehuset.

Totalt ble det registrert 2750 arterielle blodsukker. Et stort antall blodsukker er en styrke ved denne studien. Betydningen av tilfeldig variasjon blir mindre når antall observasjoner er så stor som her. Tilfeldige målefeil kan oppstå når ansvarlig sykepleier skal lese av og skrive ned blodsukker resultatene og andre observasjoner. Det er ca. 110 sykepleiere ansatt på intensivavdelingen og dermed ca. 110 ulike personer som skal samle inn data. Sykepleierne på avdelingen er på den annen side godt kjent med utstyr og prosedyrer. Vi har stabilt personale og godt innarbeidede rutiner. Data som er benyttet i denne studien er ikke data som skal tolkes i større grad av den enkelte sykepleier før den føres inn i pasientjournalen, dermed reduseres risikoen for målefeil. Alle data i denne studien er hentet fra pasientenes journaler og ført inn i SPSS (Statistical Package for The Social Sciences) av meg. Siden pasientene skal holdes anonyme er det ingen mulighet å gå tilbake i journalen senere, for å sjekke at data er korrekt notert. Dette er ulempen med å ha anonyme pasientdata i forhold til aidentifiserte pasientdata.

### 5.1.5 Validitet

Validitet betyr gyldighet. Validitet er studiens evne til å måle det den er ment til å måle, som i denne studien er det intensivpasientenes blodsukker (Benestad et al, 2004). En studie kan ha god reliabilitet, uten å måle det den hadde til hensikt å måle. Valide resultater er nødvendig for at forskningen skal være pålitelige og generaliserbar. Validiteten til en studie kan svekkes ved feilaktig og lite hensiktsmessig metodevalg, datainnsamling og analyser. Validiteten til denne studien diskuteres i dette kapitlet.

Validitet kan deles inn i flere ulike grupper. Her er det naturlig å nevne intern- og ekstern validitet, som angir om vi trekker gyldige konklusjoner fra studien. Tre ulike faktorer som omtales senere, kan forringe den interne validiteten på hver sin måte (seleksjonsskjevhet, informasjonsskjevhet og valg av analysemetoder). Interne valide resultater er en forutsetning for eksterne valide resultater (Benestad et al, 2004).

**Seleksjonsskjevhet** påvirker den interne validiteten dersom utvalget avviker fra studiepopulasjonen (Benestad et al, 2004).

Pasientene som er inkludert i denne studien er 90 tilfeldig utvalgte pasienter som var innlagt på en intensivavdeling i perioden januar 2005 til og med januar 2008. Kritikkk kan rettes mot at alle inkluderte pasienter, er pasienter jeg har deltatt i behandlingen av, og at det derved kan diskuteres om dette er en spesiell gruppe. På den annen side tildeles pasienter tilfeldig og jeg utgjør kun en liten del av alle som har deltatt i behandlingen.

Kritikk kan også rettes mot at utvalget består av pasienter som har ligget i fem dager eller mer, som har arteriekrans og har vært intuberte. At pasientene skal ha ligget i fem dager eller mer er satt som inklusjonskriterier grunnet den nåværende forsknings anbefalinger.

At pasienter skal ha arteriekrans og ha vært/være intuberte, er satt som inklusjonskriteriene for å sikre at det er reelle intensivpasienter som er inkludert i studien. I perioder kan intensivavdelingen ha inneliggende pasienter som tilhører sengeposter, men som blir liggende på intensivavdelingen grunnet plassmangel. Disse pasientene har verken arteriekrans eller er intuberte og det var derfor naturlig å sette dette som inklusjonskriterier. Når pasientene er selektert på en slik måte er det fare for at pasientene som er inkludert i studien er noe mer syke enn populasjonen. Jeg har ingen statistiske opplysninger om populasjonen ved avdelingen. Norsk Intensivregister utgir årlig en rapport vedrørende 31 norske intensivenheters virksomhet. Intensivavdelingenes mortalitetsrate på nasjonalt nivå ligger på ca. 12 % (Årsrapport 2007, Norsk intensivregister). I denne studien ligger raten på det dobbelte, 25,6 %. Dette kan tyde på at pasientene som er inkludert i denne studien er noe sykere enn intensivpasienter generelt.

Konfunderende faktor er når det finnes flere årsaker til et utfall. Faktorene kan være kjent eller ukjent (Benestad et al, 2004). På grunn av at denne studien inngår i en mastergradsoppgave har vi satt begrensninger til studiens omfang. Dette betyr at det er faktorer som ikke er kartlagt. Det kan være faktorer som påvirker pasientenes blodsukker som er utelatt, som for eksempel tidligere diagnoser og nåværende sykdommer, skader eller tilstander. Tidligere sykdommer som diabetes, addison, cushing, hyperthyreose og abscesser kan påvirke intensivpasientenes blodsukker og bidra til utvikling av hyperglykemi. I tillegg kan nytilkommende sykdommer, skader eller tilstander (som infeksjoner, multitaumer, vaskulære sykdommer og større operasjoner) som intensivpasientene har utviklet i løpet av intensivoppholdet bidra til utvikling av hyperglykemi (Read et al, 2007).

Det finnes også en rekke ulike medikamenter som Glukokortikoider, Thiazider, Kalsium antagonister, H2 antagonister, Antipsykotikum, Katekolaminer, Immunsuppressiva, Antivirale, Antibiotika, Antiepileptikum og Sedativa som også er kjent for å kunne bidra til utvikling av hyperglykemi (DiNardo et al, 2004 og Read et al, 2007). Mange av disse faktorene (bortsett fra de mest sentrale medikamentene Glukokortikoid, Katekolaminer, Sedativa og diabetes som tilleggssykdom) er ikke samlet inn og tatt hensyn til i denne studien, da dette ville være for ressurskrevende. Det er derfor essensielt å ta høyde for at disse ukjente faktorene kan være konfunderende i forhold til resultatene i denne studien. På den annen side er de mest anerkjente årsakene til utvikling av hyperglykemi tatt med i denne studien. Kjente konfunderende faktorer kan i noen grad kontrolleres gjennom multippel regresjon (Benestad et al, 2004). I denne studien er det valgt å benytte en rekke andre ulike analysemetoder for å belyse intensivpasientenes blodsukker og eventuelle påvirkningsfaktorer. Det er ikke benyttet regresjonsanalyser da datamaterialet består av en rekke små subgrupper som vil være lite egnet til dette formål, da usikkerheten rundt resultatet ville bli stor.

**Informasjonsskjevhet** påvirker den interne validiteten dersom feilaktig informasjon systematisk blir registrert (Benestad et al, 2004). Styrken med denne studien, er at ingen selvrapporterte data registreres. Alle data er notert samtidig eller kun få timer etter at hendelsen har funnet sted. Svært liten tolkning av resultatene finner sted. Det er hovedsakelig tall som noteres på pasientens intensivskjema, av behandlende lege eller sykepleier.

Informasjonsskjevhet kan oppstå om feilkalibrering av apparater er tilfelle. Utfallsvariabel i denne studien er pasientens blodsukker. Pasientens blodsukker er et laboratoriesvar, og ikke noe som skal tolkes av den som samler inn data. Ved laboratorieprøver forventes høy presisjon på resultatene (Laake et al, 2007). Blodgass apparatene som benyttes når man analyserer pasientenes blodsukker, er regelmessig kalibrert opp mot laboratoriets referanser, og det er derfor liten sjanse for informasjonsskjevhet. Samtlige medisinske apparater som benyttes i behandling er regelmessig kontrollert og kalibrert.



Den tredje faktor som truer den interne validiteten, er dersom forskeren benytter feilaktige statistiske metoder, effektmål og analyser (Benestad et al, 2004). Analyser er i dette studiet utført i henhold til dataenes målenivå og normalfordeling. Det er redegjort for valg av analyser og metode er utdypet i metode kapittelet, og vil derfor ikke bli drøftet ytterligere her.

**Ekstern validitet** er resultatenes generaliserbarhet. Den eksterne validiteten beskriver i hvilken grad resultatene fra en studie kan overføres til andre grupperinger enn studiepopulasjonen (Laake et al, 2007).

Norsk Intensiv register samler inn og analyserer opplysninger fra 31 intensiv avdelinger i hele Norge. Gjennomsnittlig SAPS II på nasjonalt nivå i 2007 var 36.8, mot 48.8 i denne studien. Det betyr at alvorlighetsgraden til pasientene i denne studien ligger høyere enn gjennomsnittet i Norge, som kan være et resultat av inklusjonskriteriene. Det har vært vanskelig å finne publiserte sammenlikningsgrunnlag for NEMS. Alder og kjønnsfordeling i denne studien og gjennomsnittet på Norske intensivavdelinger er nesten identiske (Årsrapport 2007, Norsk intensivregister).

Pasientene er selektert via inklusjons- og eksklusjonskriterier. Jo større og mer representativt et utvalg er, desto bedre er grunnlaget for å generalisere funnene til en større populasjon (Benestad et al, 2004). Intensivavdelingen er en generell intensivavdeling med både medisinske og kirurgiske pasienter. Både elektive og øyeblikkelig-hjelp pasienter er representert. Det er på den annen side en rekke intensivpasientgrupper som ikke er representerte her, og som resultatene derfor ikke kan overføres til. Noen store intensivpasientgrupper som ikke er representerte i studien er; hjerte opererte, brannskadde, store multitraumer og pasienter under 18år.

Selv om utvalget i denne studien til dels samsvarer godt med andre studier og andre avdelingers populasjon, må man være forsiktig med å overføre disse resultater til liknende grupper. Dette er en liten studie hvor ikke alle potensielle påvirkningsfaktorer er kartlagt. Studien er først og fremst ment som en kartlegging av populasjonen ved intensivavdelingen, der målet har vært å sikre kvaliteten på behandlingen av denne pasientgruppen, og da spesielt oppfølgingen av pasientenes blodsukker.

## 5.2 Generell diskusjon

Gjennomsnittlig blodsukker i denne studien var 7.34 mmol/L. Gjennom analyser av materialet fra denne studien finner man at 93.3 % av pasientene har et gjennomsnittlig blodsukker i løpet av studieperioden på over 6.1 mmol/L. Kun 6.7 % av pasientene har et blodsukker innenfor anbefalt område. Selv om institusjonene har fokus på behandling av hyperglykemi hos intensivpasientene, viser det seg at en del av pasientene fortsatt blir liggende med for høyt blodsukker i perioder (Alm et al, 2008). I Leuven (2001) studien fant man at pasientenes mortalitetsrate økte med 30 % for hver 1.1 mmol/L over 5.5 mmol/L pasientens gjennomsnittlige blodsukker økte. Om dette overføres til denne studien vil det si at 97.8 % av alle pasientene i denne studien har en økt risiko for mortalitet på grunn av hyperglykemi.

Videre har vi funnet at hele 73.3 % av pasientene har innkomst blodsukker >6.1 mmol/L, og at **alle** pasientene hadde et eller flere registrerte blodsukker over 6.1 mmol/L. Disse funnene samsvarer godt med funn fra andre studier (Van den Berghe, 2001). Man ser at blodsukkerverdiene tenderer til å gradvis bli lavere etter som dagene går, men vi finner kun en signifikant forskjell ( $p < 0.05$ ) mellom dag en og dag fem (henholdsvis 7.7 og 6.9 mmol/L) (Tabell 8). Vi ser også en ikke-signifikant tendens til at spredningen på blodsukkeret blir gradvis mindre gjennom studieperiodens fem dager. Analysene viser at blodsukkeret langsomt blir bedre regulert ettersom dagene går. Flere store organisasjoner og studier anbefaler bruk av protokoll for å oppnå optimal blodsukker regulering. Ved bruk av protokoll viser det seg at pasientene hurtigere oppnår et lavere blodsukkernivå (Alm et al, 2008; American College of Endocrinology, 2004; Anger et al, 2006; Krinsley, 2004 og Wilson et al, 2007). Det finnes ingen protokoll for hvordan man skal regulere pasientenes blodsukker ved denne avdelingen.

Antall pasienter som har et regulert blodsukker holdt innenfor anbefalte rammer øker fra dag en (13.3 %) til dag fem (26.7 %). Det er interessant nok, ikke de samme pasientene som ligger innefor anbefalt ramme på dag en, som fortsetter å ligge der på dag fem. Det betyr at selv om pasientene på dag en har et gjennomsnittlig blodsukker innenfor anbefalt område, klarer vi ikke å holde dem der. Selv om antallet gradvis øker, ligger fortsatt majoriteten (73.3 %) av pasientene for høyt i blodsukker etter fem dager med intensivbehandling.

Det kan være mange ulike grunner til utilfredsstillende behandling av hyperglykemi hos intensivpasienter. Det er sjelden bare en faktor som ligger til grunn. For å lykkes er det nødvendig med multidisiplinært samarbeid, som avdelingen i denne studien har. At kvalifisert helsepersonell samarbeider og har god kommunikasjon seg imellom er en essensiell faktor som må være tilstede for optimal behandling av hyperglykemi hos intensivpasienten. Lege, sykepleier og ernæringsfysiolog må ha felles behandlingsmål som de samarbeider for å nå. Denne studien hadde ikke som mål å kartlegge samarbeid mellom profesjonene.

Videre er det vist at høy bemanning også ser ut til å være en bidragsgivende faktor (Randolph et al, 2002). Bemanningen ved denne intensivavdeling er sykepleier: pasient-ratio 1:1, som er normalt ved intensivavdelinger i Europa (European Federation of Critical Care Nursing association, 2007). Avdelingen har også et høyt antall spesialutdannede sykepleiere i staben (ca 90 %).

### 5.2.1 Bruk av Insulin Actrapid®

Intravenøs Insulin Actrapid® er et hurtigvirkende insulin (Daae et al, 2009). Dette medikamentet kan lett titreres opp og ned i forhold til pasientenes blodsukker, og personalet har god mulighet til en kontrollert og nøyaktig behandling av pasientenes blodsukker. Det er viktig at hver enkel pasient får korrekt dose (DiNardo et al, 2004 og Van den Berghe et al, 2001).

Av resultatene kan man også se at pasientene mottar signifikant ( $p < 0.0005$ ) økende dose Insulin Actrapid® i løpet av de fem første dagene. De mottar gradvis en høyere dose Insulin Actrapid® alle dager unntatt mellom dag to og tre, samt unntatt mellom dag fire og fem. Pasientene får økende Insulin Actrapid® behandling ettersom dagene går, men ikke nok til at blodsukkeret holdes innen anbefalte område. Gjennomsnittlig insulindose i løpet av hele studieperioden ligger på 38.2 IE (medianverdi). Andre studier viser at det er en stor variasjon i mengde Insulin Actrapid® pasientene mottar, avhengig av blodsukkermål. I Leuven studien (2001) varierte gjennomsnittlig mengde insulin fra 33-71 IE (medianverdi). Pasientene som hadde blodsukker innenfor rammene 4.4-6.1 mmol/L fikk 71 IE insulin. I lys av Leuven studien (2001) kan det se ut som at årsaken til et for høyt gjennomsnittlig blodsukker i denne studien kan være grunnet i behandling med for liten dose Insulin Actrapid®.

Denne studien viser også at pasientene som gradvis får et lavere blodsukker ettersom dagene går, har mottatt en større dose Insulin Actrapid®, enn de som har et jevnt høyt blodsukker (figur 11). Ved analyser av enkelte subgrupper finner man ingen forskjell i Insulin Actrapid® behandling. Man finner at 10 pasienter som gjennom hele studieperioden har ligget for høy i gjennomsnittlig blodsukker (7.42 mmol/L, SD 0.59), ikke får Insulinbehandling i det hel tatt. Hva som er grunnen til at disse pasientene ikke har mottatt Insulinbehandling kan ikke denne studien avsløre.

En av grunnene kan være at personalet av ulike årsaker ikke anser disse pasientene for å ha høyt nok blodsukker til å behandles. Helsepersonells manglete kunnskap om forskningsresultater og manglende interesse for å forandre rutiner og implementere ny forskning er en trussel for pasientenes helse. Multidisiplinær undervisning om hyperglykemi har vist seg å bedre behandlingen av pasienten. Likeledes har kvalitetssikringsprosjekt ved intensivavdelinger vist seg å ha positiv effekt på hyperglykemibehandling (Anger et al, 2006, Alm et al, 2008 og Krinsley, 2004).

### 5.2.2      Bruk av Noradrenalin®

Studien viser videre at pasienter som ikke får Noradrenalinbehandling har et høyere gjennomsnittlig blodsukker, enn de med Noradrenalinbehandling. Man ser videre at jo større dose Noradrenalin®, desto lavere gjennomsnittlig blodsukker har pasientene. Pasientene med Noradrenalinbehandling mottar en større, men ikke-signifikant ( $p < 0.173$ ) dose Insulin Actrapid® enn de uten Noradrenalinbehandling. Noradrenalin® som medikament er kjent for å kunne påføre pasienten hyperglykemi. Dette er påvist i ulike studier (DiNardo et al, 2004; Montori et al, 2002; Read et al, 2007) Det var derfor noe overraskende når denne tendensen kom til syne i analysene. Det er uvisst hvorfor økt dose Noradrenalin® opptrer samtidig med lavere blodsukker i denne studien. En av grunnene kan være at vi har mer fokus på pasientene med Noradrenalinbehandling, da disse ofte er en sykere pasientgruppe enn de uten denne type behandling. Det er da nærliggende å tenke at disse pasientene følges tettere opp av personalet, og som et resultat får de et bedre regulert blodsukker raskere. Pasienter som ikke behandles med Noradrenalin® er en gruppe som oftere ligger høyt i blodsukker, og en gruppe man derfor bør passe bedre på i forhold til blodsukker regulering.

### 5.2.3 Innkomstblodsukker

Når det gjelder pasientens innkomstblodsukker viser det at jo høyere innkomstblodsukker pasienten har, desto større sjanse er det for at pasienten vil ha et gjennomsnittlig høyt blodsukker gjennom hele studieperioden, men når man analyserer subgrupper finner man ingen korrelasjon. Pasientene som på dag fem har et blodsukker holdt innefor normalområde, har en stor spredning på innkomstblodsukker fra 3.7 til 16.8 mmol/L. Det er uvisst i hvilken grad innkomstblodsukker kan være med og predikere hvilke pasienter som vil ha et høyt gjennomsnittlig blodsukker videre i forløpet. Det er ikke rapportert i andre studier at innkomstblodsukker kan predikere høyt gjennomsnittlig blodsukker videre i forløpet (Krinsley, 2003). Mulig årsak til at man finner signifikant sammenheng mellom innkomstblodsukker og gjennomsnittlig blodsukker i løpet av studieperioden, kan være at studietiden er for kort, og at innkomstblodsukkeret dermed spiller en vesentlig rolle ved utregning av det gjennomsnittlige blodsukkeret. På den annen side har pasientene i gjennomsnitt 31 blodsukkermålinger i løpet av oppholdet, og innkomstblodsukkeret utgjør kun en verdi av de totalt 31 målingene.

### 5.2.4 Redsel for hypoglykemi

Til sammen viser resultatene av studien at helsepersonalet behandler intensivpasientene de mener har for høyt blodsukker med Insulin Actrapid®, men av en ukjent årsak velger de å holde majoriteten av pasientene over 6.1 mmol/L. Hva kan være grunnen til det? Kan det være at helsepersonalet frykter hypoglykemi og mulige konsekvenser av et hypoglykemisk anfall? En av de store utfordringer personer med diabetes opplever, er nettopp redselen for å komme for lavt i blodsukker og miste kontrollen over situasjonen (Christophersen, 2003). Funnene her kan tyde på at også helsepersonell opplever denne frykten. Faren ved å regulere pasientenes blodsukker ned til et lavere nivå, er at man lettere kan påføre pasienten hypoglykemi (Clement et al, 2004; Pittas et al, 2004 og Van den Berghe et al, 2001). Hypoglykemi er assosiert med økt mortalitet om det ikke oppdages og behandles (Anger et al, 2006). Vi fant at en svært liten andel (0.1 %) av alle blodsukker (2750) lå under grensen for alvorlig hypoglykemi på 2.2 mmol/L. Ingen artikler eller studier som kartlegger intensivpasienters blodsukker har rapportert om død som følge av hypoglykemi ved intensivavdeling.

Flere artikler rapporterer på den annen side om helsearbeideres frykt for hypoglykemi (Anger et al, 2006; Clement et al, 2004; Pittas et al, 2004). Akkurat som pasienter med diabetes frykter hypoglykemi, ser det ut til at også personalet frykter denne tilstanden (Christophersen, 2003). Ved å holde pasientenes blodsukker høyt er det mindre fare for hypoglykemiske hendelser. Dette kan være en grunn til at pasientene blir liggende med høyt blodsukker, men det kan ikke bekreftes eller avkreftes i denne studien.

### 5.3 Implikasjoner for videre praksis

Kan resultatene av denne studien gi noen retningslinjer for hvordan man i fremtiden skal behandle og forebygge hyperglykemi hos intensivpasientene?

En del av funnene fra denne studien er vage, og det er uvisst hvor mye man skal vektlegge de ulike funnene i framtidig praksis. Funnene kan benyttes for å beskrive hvordan pasientene ved denne intensivavdelingen får regulert sitt blodsukker. Studien skal imidlertid ikke alene legges til grunn for forandring av rutiner og behandling av hyperglykemi hos intensivpasientene.

Studien viser at vi må ha mer fokus på behandling av hyperglykemi hos intensivpasientene dersom referanserammen for blodsukker er 4.4-6.1 mmol/L. Det kun er et fåtall (6.7 %) av pasientene som har et gjennomsnittlig blodsukker holdt innenfor anbefalte rammer i løpet av de fem første dagene de er innlagt ved avdelingen. Forskning viser at det er skadelig for intensivpasienten å bli liggende med et forhøyt blodsukker (Anger et al, 2006; Clement et al, 2004; Krinsley, 2003; Montori et al, 2002; Pittas et al, 2004; Umpierrez et al, 2002; Van den Berghe et al, 2001 and Van den Berghe et al, 2006).

Studien viser også at vi må være mer målrettede i forhold til å regulere pasientens blodsukker ned til normalområdet. Først etter 5 døgn fant vi en signifikant endring i pasientenes blodsukker. Pasientene kan raskere bli regulert ned til normalområdet, og holdes der dersom helsepersonalet har et høyt fokus på dette (Anger et al, 2006). Bruk av protokoll har gjennom ulike studier vist til positive resultater i forhold til effektiv blodsukker regulering hos intensivpasientene (Alm et al, 2008; American College of Endocrinology, 2004; Anger et al, 2006; Krinsley, 2004 og Wilson et al, 2007). Det kan være at denne avdelingen kan ha nytte av å innføre en protokoll for og oppnå optimal behandling av intensivpasientenes blodsukker.

Resultatene viser at flertallet av intensivpasientene (88.9 %) blir behandlet med Insulin Actrapid® i løpet av studieperioden. Pasientene mottar en signifikant økning i Insulin Actrapid® dose i løpet av studieperioden, men muligens for lave doser. Det kan tenkes at en mer aggressiv behandling med Insulin Actrapid® kan bidra til en bedre regulering av intensivpasientenes blodsukker. For et optimalt behandlingsresultat er det også viktig at all behandlende helsepersonell får tilgang til, og holder seg oppdatert på seneste forskning innen fagfeltet (Anger et al, 2006). Evidensbasert praksis er en metode som kan benyttes for å utføre en optimal klinisk praksis. Den bygger på at pasientbehandling til enhver tid skal være basert på den seneste og mest pålitelige forskning i samhandling med pasientens behov/preferanser, samt innenfor kliniske begrensninger. Helsepersonell må erkjenne et område i praksisfeltet hvor det er behov for forbedring. Deretter må de kunne søke relevant litteratur, kritisk vurdere dette i forhold til praksisfeltet, deretter implementere dette i praksis. Til slutt skal helsepersonalet evaluere ny praksis (Nordtvedt et al, 2007). Arbeidet med denne studien vil kunne bidra til økt fokus på evidensbasert praksis ved intensivavdelingen studien utgår fra. Selv om resultatene fra denne studien i seg selv ikke vil kunne forandre praksis, vil resultatene fra denne studien videreformidles til personalet ved avdelingen. Resultatene fra studien vil vise at det er behov for mer fokus på behandling av hyperglykemi hos intensivpasientene, og vil videreformidles sammen med anbefalinger fra seneste forskning på området. Gjennom disse handlingene kan helsepersonalet få ytterligere kunnskap og oppdatering innen fagfeltet slik at intensivpasientene kan motta en optimal evidensbasert behandling.

#### 5.4. Forslag til videre forskning

Denne studien avdekker at det er behov for mer forskning omkring tema blodsukkerregulering hos intensivpasienter. Siden man ser at pasienter som har økt mengde Noradrenalin® har et lavere gjennomsnittlig blodsukker, er det naturlig at man følger denne tråden videre. Noradrenalin® er fra tidligere studier kjent for å øke pasientens blodsukker, i denne studien fant vi derimot motsatt effekt (DiNardo et al, 2004; Montori et al, 2002 and Read et al, 2007). Hyperglykemi opptrer hos de intensivpasientene som ikke har, eller har liten dose Noradrenalin®.

Hva er grunnen til dette? Er det slik at pasienter med Noradrenalinbehandling krever mer oppfølging og derved oppnår et bedre regulert blodsukker?

Siden studien indikerer at pasientens inntakstilblodsukker mulig kan predikere hyperglykemi senere i intensivoppholdet, bør denne problemstillingen undersøkes nærmere. Kan det være slik at man kan peke ut hvilke pasienter som vil ha et forhøyet blodsukker gjennom hele/deler intensivoppholdet på bakgrunn av inntakstilblodsukkeret? I så fall ville dette være en viktig prediktor, og være til stor hjelp i behandling av hyperglykemi hos intensivpasientene. Både Noradrenalin® og inntakstilblodsukker har vært studert tidligere i utenlandske studier (DiNardo et al, 2004; Montori et al, 2002; Read et al, 2007 and Van den Berghe et al, 2006). For meg er det ikke kjent at slik type studie er utført i Norge. Svært liten andel av forskningsresultater som er lagt til grunn for denne masteroppgaven består av norske forskningsresultater (Alm et al, 2008). Å replikere enkelte utenlandske studier, samt tilpasse dem norske forhold kan være en ide til videre forskning.

Videre vil det være av interesse å kartlegge helsepersonells kunnskap og arbeidsrutiner i forhold til hyperglykemibehandling av intensivpasientene. Vet helsepersonell hvor viktig det er å regulere pasientens blodsukker ned mot anbefalt område, og vet de hva som er det anbefalte område? Kjenner de til potensielle konsekvensene av at pasienten har et for høyt blodsukker? Her kan både større surveys og mindre kvalitative intervjuer være egnede forskningsmetoder. En intervensjonsstudie som kartlegger intensivpasientenes blodsukker og behandling, før og etter undervisning av helsepersonell om hyperglykemibehandling kan også være interessant. Gjennom en slik studie vil man kunne kartlegge i hvilken grad undervisning og oppdatering av helsepersonell vil påvirke pasientbehandlingen. Slike studier kan også fungere som kvalitetssikringsprosjekter ved de enkelte avdelingene.

Det finnes en rekke ulike protokoller for regulering av intensivpasientens blodsukker. Majoriteten av protokollene er så vidt meg kjent utviklet i andre land enn Norge. Protokollene er ikke uniforme, og består derfor av noe ulikt innhold (Alm et al, 2008; Krinsley, 2004; Skeie et al, 2007 og Wilson et al, 2007). Det kan være av interesse for intensivavdelinger i Norge å gå gjennom litteraturen rundt ulike protokoller, implementere en eller flere av dem i praksis, evaluere ny klinisk praksis og eventuelt tilpasse protokollene til den enkelte avdeling. Slik vil evidensbasert kunnskap komme både helsepersonell og intensivpasienter til gode.



## **6.0. KONKLUSJON**

Til sammen viser resultatene at intensivpasientene ligger for høyt i blodsukker i forhold til anbefalt område (4.4-6.1 mmol/L). Kun 6.7 % av intensivpasientene har et gjennomsnittlig blodsukker innenfor anbefalt området i løpet av studieperioden. Sakte, men gradvis ser vi en tendens til at pasientenes blodsukker blir regulert ned mot anbefalt området, men det er først etter 5 døgn at vi fant en signifikant nedgang i pasientenes blodsukker. Intensivpasientene mottar en signifikant ( $p < 0.0005$ ) økende mengde Insulin Actrapid® i løpet av studieperioden. Det er svært få tilfeller av hypoglykemi registrert, og antallet blir mindre ettersom dagene går.

Faktorer som opptrer samtidig med hyperglykemi er; ingen dose Adrenalin, ingen eller lav dose Noradrenalin® samt høyt innkomstblodsukker. Studien bekrefter at det er behov for mer fokus på behandling av hyperglykemi hos intensivpasientene.

Det er som sagt sjelden en faktor som bidrar til tilfredsstillende behandling av intensivpasientenes blodsukker. Å forbedre behandlingen av pasienter med hyperglykemi ved en intensivavdeling er en kompleks handling som krever samarbeid av alle behandlende parter, samt regelmessig oppdatering av seneste forskningsresultater.

## 7.0. REFERANSELISTE

- Aalen, O. O. & Frigessi, A. (2006). *Statistiske metoder i medisin og helsefag*. Oslo: Gyldendal akademiske.
- Alm, K. K., Bull, E. M., and Laake, J. H. (2008). Nurse-led implementation of an insulin-infusion protocol in a general intensive care unit: improved glycaemic control with increased costs and risk of hypoglycaemia signals need for algorithm revision. *BCM Nursing*, 7:1.
- American College of Endocrinology (2004). Position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Journal of endocrine practice*, 10, 77-82.
- Anger, K., E, Szumita P., M. (2006). Barriers to glucose control in the intensive care unit. *Pharmacotherapy*, 26 (2), 214-228.
- Arabi, Y.M., Dabbagh, O.C., Tamim, H.M., Al-Shimemeri, A.A., Memish, Z.A., Haddad, S.H., Syed, S.J., Giridhar, H. R., Rishu, A.H., Al-Daker, M.O., Kahoul, S.H., Britts, R.J. and Maram, H. (2008). Intensive versus conventional insulin therapy: A randomized controlled trail in medical and surgical critically ill patients. *Critical care medicine*, 36 (12), 3190-3197.
- Ball, C., de Beer, K., Gomm, B. H. and Collins, P. (2007). Achieving tight glycaemic control. *Intensive and critical care nursing*, 23, 137-144.
- Benestad, H. B., Laake, P. (2004). *Forskningsmetode i medisin og biofag*. Oslo: Gyldendal akademisk.
- Bjørndal, A. og Hofoss, D. (2004). *Statistikk for helse og sosialfag*. Oslo: Gyldendal akademisk.
- Christophersen, Y. (2003). *Diabetes for livet. Aldri fred å få*. Gjetsum: Y.Christophersen.

Clement, S., Braithwaite, S.S., Magee, M.F., Ahmann, A., Smith, E.P., Schafer, R.G., Hirsch, I.B. (2004). Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care*, 27, 553-591.

Daae, L.N.W, Holene, E., Jacobsen, D., Johansen, P.W., Nafstad, I., Soleng, A.F., Spigset, O., Spillum, B.J., Swanh, K.S., Tørisen, T.A.G. og Aasen, A.J. (2009). *Felleskatalogen over farmasøytiske spesialpreparater markedsført i Norge*. Oslo: Fagbokforlaget.

*Definisjon av intensivpasient*. Oslo: Den norske lægeforening, 2001.

URL:<http://www.legeforeningen.no/index.gan?id=2681>[Lesedato 29.11.2007]

*Definitions, diagnosis and classification of Diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus*. Geneva: World Health Org., 1999.

DiNardo, M.M., Korytkowski, M.T. and Siminerio, L.S. (2004). The importance of normoglycemia in critically ill patients. *Critical care nursing quarterly*, 27(2), 126-134.

*Position statement on workforce requirements within European Critical Care Nursing*  
Oulu: European Federation of Critical Care Nursing association, EfCCNa., 2007.  
URL:<http://www.efccna.org/downloads/Position%20Statement%20Workforce%20EfCCNa%202007.pdf> [Lesedato: 29. 04. 2009]

*Forskning-en forutsetning for god pasientbehandling*. Oslo: Norges forskningsråd, 2002.

Frid, A. (2005) *Diabetes mellitus*. I: *Intensivvård*. Larsson, A. og Rubertsson, S. (red.). Torino: Liber AB.

Guyton, A. and Hall, J. (1996). *Textbook of medical physiology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company.

- Haynes, B. and Glasziou, P. (2007). The evolving science of translating research evidence into clinical practice. *Journal of Evidence-based Medicine*, 12, 4-7.
- Haagensen, R. Jamtli, B., Moen, H., Stokland, O. (2001). Virksomhetsregistrering ved intensivavdelinger. *Tidsskriftet Norske Lægeforening*, 121, 682 - 5.
- Krinsley, J.S. (2003). Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clinic Proceedings*, 78, 1471-1478.
- Krinsley, J.S. (2004). Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critical ill adult patients. *Mayo Clinic Proceedings*, 79 (8), 992-1000.
- Krinsley, J.S. and Jones, R.L. (2006). Cost analysis og intensive glycemik control in critically ill adult patients. *Chest*, 129, 644-650.
- Langouche, Lies. and Van den Berghe, G. (2006). Glucose metabolism and insulin therapy. *Critical care clinics*, 22, 119-129.
- Laake, P., Hjartåker, A., Thelle, D.S. og Veierød, M.B. (2007). *Epidemiologiske og kliniske forskningsmetoder*. Oslo: Gyldendal akademisk.
- LeGall, J.R., Lemeshow, S., Saulnier, F. A. (1993). New simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multisenter study. *JAMA*, 270, 2957 - 63.
- Lundberg, D. (2005). *Intensivvårdsetik. I: Intensivvård*. Larsson, A. og Rubertsson, S. (red.). Torino: Liber AB.
- Miranda, R.D., Moreno, R. and Iapichino, G. (1997). Nine equivalents of nursing manpower use score (NEMS). *Intensive Care Medicine*, 23, 760 - 5.

Montori, V.M., Bistrain, B.R. and McMahon, M.M. (2002). Hyperglycemia in acutely ill patients. *JAMA*, 17, 2167-2169.

Nordtvedt, M.W., Jamtvedt, G., Graverholdt, B. og Reinart, L.M. (2007). *Å arbeide og undervise kunnskapsbasert- en arbeidsbok for sykepleiere*. Oslo: Norsk sykepleierforbund.

Pallant, J. (2005). *SPSS survival manual a step by step guide to data analysis using SPSS for Windows*. Maidenhead, Open University Press.

Pittas, A.G., Siegel, R. D. and Lau, J. (2004). Insulin therapy for critically ill hospitalized patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Medicine*, 164, 2005-2011.

Polit, D.F. and Beck, C.T. (2004). *Nursing research principles and methods*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.

*Position statement on workforce requirements within European Critical Care Nursing*  
Oulu: European Federation of Critical Care Nursing association, EfCCNa., 2007.  
URL:<http://www.efccna.org/downloads/Position%20Statement%20Workforce%20EfCCNa%202007.pdf> [Lesedato: 29. 04. 2009]

Read, J.L., and Cheng, E.Y. (2007). Intensive insulin therapy for acute hyperglycemia. *AACN*, 2, 200-212.

Randolph, A.G. and Pronovost, P. (2002). Reorganizing the delivery of intensive care could improve efficiency and save lives. *Journal Eval Clinical Practise*, 8, 1-8.

Ransjö, U. (2005) *Vårdrelaterende infeksjoner i intensivvård*. I: *Intensivvård*. Larsson, A. og Rubertsson, S. (red.). Torino: Liber AB.

Rydén, L., Standl, E., Bartnik, M., Van den Berghe, G., Betteridge, J., de Boer, M. J. et al (2007). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*, 28: 88-136.

Singer, P., Berger, M., Van den Berghe, G., Biolo, G., Calder, P., Forbes, A., Griffiths, R., Kreyman, G., Leverve, X. and Pichard, C. (2009). ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: intensive care. URL: <http://www.espen.org/documents/TPN211108.pdf> [Lesedato: 14. 06. 2009]

Stakkestad, J. og Åaberg, A. (2002). *Brukerhåndbok klinisk kjemi*. Stavanger, Akademisk Fagforlag.

Skeie, S., Søreide, E. og Cooper, J. (2007). Insulin infusjon til pasienter med akutt kritisk sykdom. *Tidsskriftet Norske Lægeforening*, 127, 2378-2381.

The NICE-SUGAR study investigators (2009). Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *The new England journal of medicine*, 360, 1283-1297.

Umpierrez, G.E., Isaacs, S.D., Bazargan, N., You, X., Thaler, L.M. and Kitabchi, A.E. (2002). Hyperglycemia: an independent marker of inhospital mortality in pasients with undiagnosed diabetes. *Journal of clinical Endocrinology Metab*, 87, 978-982.

Urden, L., Stacy, K. and Lough, M. (2002). *Thelan`s critical care nursing- diagnosis and management*. Missouri, Mosby.

- Van den Berghe, G., Wouters, P., Weekers, F., Verwaest, C., Bruyninckx, F., Schetz, M., Vlasselaers, D., Ferdinande, P., Lauwers, P., and Bouillon, R. (2001). Intensive insulin therapy in critically ill patients. *The new England journal of medicine*, 345,1359-1367.
- Van den Berghe, G. (2004). How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *Journal of Clinical Investigation*, 114, 1187-1195.
- Van den Berghe, G., Wilmer, A., Hermans, G., Meersseman, W., Wouters, P.J., Milants, I., Wijngaerden, E.V., Bobbaers, H. and Bouillon, R. (2006). Intensive insulin therapy in the medical ICU. *The new England journal of medicine*, 354, 449-461.
- Waxman, K. (2000). *Physiologic response to injury.. I: Textbook of critical care*. Holbrook, P.R., Shoemaker, W.C. (red.). Philadelphia: Saunders.
- Welle-Strand, G. og Marthilm, G. (1990). *Medisinsk ordbok*. Oslo: Kunnskapsforlaget.
- Wilson, M., Weinreb, J. and Hoo, G.W.S. (2007). Intensive Insulin Therapy in critical care- a review of 12 protocols. *Diabetes care*, 4, 1005-1011.
- Årsrapport 2007, Norsk intensivregister (NIR)*. Bergen: Norsk intensivregister, 2008.  
URL:<http://www.intensivregister.no/Annet/%C3%85rsrapportar/tabid/55/Default.aspx>  
[Lesedato: 14.06.2009]

## Mail fra Presonvernombudet

From: **Thorstensen Heidi** (Heidi.Thorstensen@ullevål.no)  
Sent: Monday, December 17, 2007 6:15:07 PM  
To: reate slang ([renate slang@hotmail.com](mailto:renate_slang@hotmail.com))  
Hei!

Hovedregelen er at taushetsbelagt informasjon ikke kan gjøres oppslag i uten samtykke eller annet hjemmelsgrunnlag. Forskning i seg selv gir ikke slikt hjemmelsgrunnlag. Derfor kan du kun slå opp i de journaler som du fra behandlingssiden allerede kjenner til. Dette er mer enn de dokumenter du selv har skrevet, og vil om fatte de journaler du som helsearbeider allikevel har kjennskap til. Slik at du også kan slå opp i journaler skrevet av andre der du selv har vært med i behandlingen. Pasienter som du ikke på noen måte har deltatt i behandlingen av, dvs om du har fri, og pasienten er ute igjen når du er tilbake eller du ikke får noe med denne pasienten å gjøre, kan du ikke slå opp i.

Ser du kan forskjell på anonymt og aidentifisert, og det er fint ☺)

Om du henter kun anonyme data, trenger du ikke sende noe meldeskjema. Da har du som du selv skriver kun anonyme data. Om du videre kun slår opp i journaler som du allerede kjenner innholdet på, trenger du ikke noe samtykke, da dette allerede er kjent.

Da er personvernet sjekket ut. Oppfatter også at all data henter du fra journal, og dermed er det ikke noe forskningsbiobank. Da gjenstår bare REK. Tror nok at REK ikke ser dette som studier de vil vurdere, men REKs mandat er noe i bevegelse, og ville derfor sjekket med veileder eller eventuelt REK selv, for å være sikker.

Mvh  
Heidi  
IKKE SENSITIVT INNHOLD

-----  
Heidi Thorstensen  
IKT-sikkerhetssjef/personvernombud, Konsern IT  
Ullevål universitetssykehus HF  
Mobil: 48016349  
Personvern i medisinsk forskning: [www.uus.no/personvern](http://www.uus.no/personvern)



***Registreringsskjema***  
***Pilot prosjekt***  
***Hyperglykemi hos intensivpasienter***

**Demografiske data:**

1. Pasient identifikasjons nr. \_\_\_\_\_
2. Alder \_\_\_\_\_
3. Kjønn (1=mann; 2=kvinne) \_\_\_\_\_
4. Innkomst diagnose \_\_\_\_\_
5. Grunn for innleggelse i intensiv avdeling \_\_\_\_\_  
(1=kirurgisk pasient; 2=medisinsk pasient)
6. Saps score ved innkomst til avdeling \_\_\_\_\_
7. Diabetes Mellitus før innkomst til avdeling \_\_\_\_\_  
(1=ja; 0=nei)
8. Døde i intensivavdelingen \_\_\_\_\_  
(1=ja; 0=nei)

### **Registreringer dag 1**

1. Pasient identifikasjons nr. \_\_\_\_\_
2. Behandling med Glukokortikoid injeksjoner \_\_\_\_\_  
(1=ja; 0=nei)  
  
Dose: \_\_\_\_\_
3. Behandling med Noradrenalin® \_\_\_\_\_  
Dopamin® \_\_\_\_\_  
Adrenalin® infusjon \_\_\_\_\_  
(1=ja; 0=nei)  
  
Dose: \_\_\_\_\_
4. Behandling med Insulin Actrapid® infusjon \_\_\_\_\_  
(1=ja; 0=nei)  
  
Dose: \_\_\_\_\_
5. Kcal/kg \_\_\_\_\_
6. Dagens Nems score \_\_\_\_\_

### **Blodsukker**

Registrering nr.	Blodsukker mmol/l
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	

### **Registreringer dag 2**

1. Pasient identifikasjons nr. \_\_\_\_\_
2. Behandling med Glukokortikoid injeksjoner \_\_\_\_\_  
(1=ja; 0=nei)  
  
Dose: \_\_\_\_\_
3. Behandling med Noradrenalin® \_\_\_\_\_  
Dopamin® \_\_\_\_\_  
Adrenalin® infusjon \_\_\_\_\_  
(1=ja; 0=nei)  
  
Dose: \_\_\_\_\_
4. Behandling med Insulin Actrapid® infusjon \_\_\_\_\_  
(1=ja; 0=nei)  
  
Dose: \_\_\_\_\_
5. Kcal/kg \_\_\_\_\_
6. Dagens Nems score \_\_\_\_\_

### **Blodsukker**

Registrering nr.	Blodsukker mmol/l
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	

### **Registreringer dag 3**

1. Pasient identifikasjons nr. \_\_\_\_\_
2. Behandling med Glukokortikoid injeksjoner \_\_\_\_\_  
(1=ja; 0=nei)  
  
Dose: \_\_\_\_\_
3. Behandling med Noradrenalin® \_\_\_\_\_  
Dopamin® \_\_\_\_\_  
Adrenalin® infusjon \_\_\_\_\_  
(1=ja; 0=nei)  
  
Dose: \_\_\_\_\_
4. Behandling med Insulin Actrapid® infusjon \_\_\_\_\_  
(1=ja; 0=nei)  
  
Dose: \_\_\_\_\_
5. Kcal/kg \_\_\_\_\_
6. Dagens Nems score \_\_\_\_\_

### **Blodsukker**

Registrering nr.	Blodsukker mmol/l
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	

### **Registreringer dag 4**

1. Pasient identifikasjons nr. \_\_\_\_\_
2. Behandling med Glukokortikoid injeksjoner \_\_\_\_\_  
(1=ja; 0=nei)  
  
Dose: \_\_\_\_\_
3. Behandling med Noradrenalin® \_\_\_\_\_  
Dopamin® \_\_\_\_\_  
Adrenalin® infusjon \_\_\_\_\_  
(1=ja; 0=nei)  
  
Dose: \_\_\_\_\_
4. Behandling med Insulin Actrapid® infusjon \_\_\_\_\_  
(1=ja; 0=nei)  
  
Dose: \_\_\_\_\_
5. Kcal/kg \_\_\_\_\_
6. Dagens Nems score \_\_\_\_\_

### **Blodsukker**

Registrering nr.	Blodsukker mmol/l
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	

### **Registreringer dag 5**

1. Pasient identifikasjons nr. \_\_\_\_\_
2. Behandling med Glukokortikoid injeksjoner \_\_\_\_\_  
(1=ja; 0=nei)  
  
Dose: \_\_\_\_\_
3. Behandling med Noradrenalin® \_\_\_\_\_  
Dopamin® \_\_\_\_\_  
Adrenalin® infusjon \_\_\_\_\_  
(1=ja; 0=nei)  
  
Dose: \_\_\_\_\_
4. Behandling med Insulin Actrapid® infusjon \_\_\_\_\_  
(1=ja; 0=nei)  
  
Dose: \_\_\_\_\_
5. Kcal/kg \_\_\_\_\_
6. Dagens Nems score \_\_\_\_\_

### **Blodsukker**

Registrering nr.	Blodsukker mmol/l
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	

## VEDLEGG 3

## REGISTRERINGSSKJEMA FOR NAF reg 2000 INTENSIV

INN: Dato:  Tid:  Nr. i Intensivbok:  Sesjonsnr:

FRA:		ANDRE SYKEHUS:		(Navnelapp)	
EGET SYKEHUS:					
Kir 1	(urologisk)	<input type="checkbox"/>	Etterbeh. Ullevål		<input type="checkbox"/>
Kir 2	(karkirurgisk)	<input type="checkbox"/>	Region Ullevål/Diakh		<input type="checkbox"/>
Kir 3	(gestro)	<input type="checkbox"/>	Region andre fylker		<input type="checkbox"/>
Kir 4	(ortopedisk)	<input type="checkbox"/>	Lovisenberg		<input type="checkbox"/>
Medisinsk avd.		<input type="checkbox"/>			
Annen avd:		<input type="checkbox"/>	Planlagt operasjon: <input type="checkbox"/>		

UT: Dato  Tid:  TIL: Eget sykehus (post) ☐  
 Status: Bedret: ☐ Uforandret: ☐ Ressurssykehus ☐  
 Forverret: ☐ Død: ☐ Hjemstesykehus ☐  
 Død ☐

**DIAGNOSEKODER** (ICD10, bruk eksisterende koder hvis de passer, legg til koder for nye diagnoser under intensivoppholdet hvis nødvendig) Kyss av for hoveddiagnose

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>

**TILTAK**

Kode	Tiltak	fra dato	fra tid	til dato	til tid
NAF	NCSP				
221	TG6 01	Respiratorbehandling	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
613	TP2 47	Dialyse	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
214	GBB00	Percutan tracheostomi	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Øvrige tiltakskoder anføres på baksiden (bare nr. - ikke tidsangivelse) ..se bak... ☐

**SAPS II** (Dårligste scoringverdier fra første dagn skal brukes)

Hjertefrekv.	<input type="text"/>	SBT	<input type="text"/>	Temp	<input type="text"/>
Respirator	<input type="checkbox"/>	FiO2	<input type="text"/>		
Døgnurin	<input type="text"/>	Karbamid	<input type="text"/>	Kalium	<input type="text"/>
Natrium	<input type="text"/>	HCO3	<input type="text"/>	Bilirubin	<input type="text"/>
GCS		Innleggelse		Kronisk sykdom	
Øyne	1 2 3 4	Planlagt kirurgi	<input type="checkbox"/>	Cancer med metastaser	<input type="checkbox"/>
Verbalt	1 2 3 4 5	Ø-hj kirurgi	<input type="checkbox"/>	Hematologisk malignitet	<input type="checkbox"/>
Motor	1 2 3 4 5 6	Medisinsk	<input type="checkbox"/>	AIDS	<input type="checkbox"/>

Dato reg:  Sign.

## VEDLEGG 4

**Brukerveiledning og definisjoner NEMS**

Utgitt av NAF intensivutvalg og Statens Helsetilsyn, September 1999

NEMS skåring utføres en gang per intensivdøgn (24 timer). Pasienter skal ha ligget > 12 timer første døgn for å få NEMS poeng for dette døgnet.

**1. Basismonitorering.****9 poeng**

Hvis slik monitorering (vitale funksjoner, væskeregnskap hver time etc) utføres  $\geq$  en gang i timen gis poeng, ellers null.

**2. Intravenøs medikasjon****6 poeng**

Hvis pasienter mottar et hvilket som helst medikament (unntak: vasoaktive medikamentinfusjoner, se punkt 5 og 6) intravenøst i løpet av døgnet gies poeng, ellers null.

**3. Mekanisk ventilasjonsstøtte****12 poeng**

Hvis pasienten behandles enten med respirator eller CPAP/BiPAP apparatur på tube eller maske (uansett tidsrom) gis poeng, ellers null.

**4. Annen ventilasjonshjelp****3 poeng**

Hvis pasienten får ekstra oksygentilskudd uansett metode, både via maske og trakeostoma. Hvis pasienten puster luft = ingen poeng.

NB! Det gis ikke poeng både for 3 og 4 samtidig (enten eller)! Maksimalt 12 poeng.

**5. Enkel vasoaktiv medikamentinfusjon****7 poeng**

Hvilket som helst vasoaktivt medikament<sup>1</sup> i løpet av 24 timer. Uavhengig av varighet på infusjonen.

**6. Flere vasoaktive medikamentinfusjoner****12 poeng**

$\geq$  to vasoaktive medikamentinfusjoner i løpet av døgnet. Uavhengig av type og dose og varighet

NB! Det gis ikke poeng for 5 og 6 samtidig, enten eller! Maksimalt 12 poeng.

**7. Dialyse****6 poeng**

Uansett type dialyse og varighet av denne (hemodialyse, hemofiltrasjon, peritoneal dialyse og plasmaferese inkluderes).

**8. Spesifikke intervensjoner på intensiv****5 poeng.**

Prosedyrer som er mer enn bare rutine teller her. Eksempler som nevnes er: *intubering*, innleggelse av *pacemaker*, *elektrokonvertering*, *endoskopier* og operative *inngrep* utført på intensiv. Det viktige er at rutineprosedyrer som røntgenundersøkelse på intensiv, ordinære sårskift, suging, stell av kanyler, innleggelse av arteriekan og SVK.

*Mobilisering vha. 2 personer gir poeng*

<sup>1</sup> Med vasoaktive medikamenter menes alle sympatikomimetika, vasodilaterende medikament, antiarytmika eller calciumblokkere som gis som kontinuerlig infusjon.



ikke inkluderes. På Haukeland Sykehus har vi inkludert: vending i buklege, dilatasjonstrakeostomi, resuscitering, omfattende sårskift > 1 time (eks ved nekrotiserende fusceitt og "åpen buk" ved akutt pancreatitt). NB! Om det utføres fler enn en slik prosedyre hvert døgn gis likevel kun 5 poeng!!

**9. Spesifikke intervensjoner utenfor intensiv**

**6 poeng**

Alle prosedyrer som medfører flytting av pasienten utenfor intensivavsnittet tas med. Typiske eksempler er operative inngrep på operasjonsstue, diagnostiske tiltak på røntgen, angiografilaboratorium, nukleærmedisinke undersøkelser, endoskopistue og behandling i trykktank.

NB! Om det utføres fler enn en slik prosedyre hvert døgn gis likevel kun 6 poeng!!

Det maksimale antall poeng som kan tildeles blir således 56 NEMS poeng for et døgn.



**UNIVERSITETET I OSLO**  
**DET MEDISINSKE FAKULTET**

**VEDLEGG 5**

PhD Lis Ribu  
Avdeling for sykepleierutdanning  
Høgskolen i Oslo  
Pb. 4 St. Olavs plass  
0130 Oslo

**Regional komité for medisinsk og helsefaglig  
forskningsetikk Sør-Øst D (REK Sør-Øst D)**  
Postboks 1130 Blindern  
NO-0318 Oslo

Telefon: 22 85 05 93

Telefaks: 22 85 05 90

E-post: [i.m.middelthon@medisin.uio.no](mailto:i.m.middelthon@medisin.uio.no)

Nettadresse: [www.etikkom.no](http://www.etikkom.no)

**Dato: 28.03.08**

**Deres ref.:**

**Vår ref.: 83-08137d 1.2008.48**

**Kartlegging av hyperglykemi hos intensivpasienter**

Vi viser til søknad mottatt 12.02.2008 med følgende vedlegg: Prosjektbeskrivelse (vår 2008), registreringsskjema, kopi av brev med godkjenning av prosjekt fra Aker Universitetssykehus (datert 24.12.07), kopi av e-postkorrespondanse med personvernombudet ved Ullevål Universitetssykehus.

Komiteen behandlet søknaden 13.03.08. Prosjektet er vurdert etter lov om behandling av etikk og redelighet i forskning av 30. juni 2006, jfr. Kunnskapsdepartementets forskrift av 8. juni 2007 og retningslinjer av 27. juni 2007 for de regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk.

**Vedtak:**

**Prosjektet ansees som kvalitetssikring av et etablert behandlingstilbud. I tillegg skal man benytte anonymiserte data i undersøkelsen. Prosjektet faller derved utenfor komiteens retningslinjer for hva som skal legges fram for komiteen.**

Vedtaket var enstemmig

Komiteenes vedtak etter Forskningsetikklovens § 4 kan påklages (jfr. forvaltningsloven § 28) til Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag. Klagen skal sendes REK Sør-Øst D (jfr. forvaltningsloven § 32). Klagefristen er tre uker fra den dagen du mottar dette brevet (jfr. forvaltningsloven § 29).

Med vennlig hilsen

Stein A. Evensen (sign.)  
Professor dr.med.  
Leder

Ingrid Middelthon  
Komitésekretær

<b>Registrering av forskningsprosjekter</b>		Skjemmet er utarbeidet av: Forskningssenteret	S 10.1 Utgave: 1.01
		Skjemmet er godkjent av: adm. direktør Hulda Gunnlaugsdottir	Gjelder fra: 22.01.2007
Signert skjema sendes Forskningssenteret v/daglig leder.		Prosjektnr. AUS: 2008/001 Fylles ut v/Forskningssenteret	
<b>1. Prosjektets tittel</b>			
Kartlegging av hyperglykemi hos intensivpasienter			
<b>2. Prosjektansvarlig</b> (ansvarlig for gruppen, seniorforskeren som står bak)			
Navn: Lis Ribu Dr.philos. Førsteamanuensis			
Avdeling: Høgskolen i Oslo		Klinikk:	
Telefon: 22453753		E-post: lis.ribu@su.hio.no	
<b>3. Prosjektleder</b> (forsker som utfører hovedtyngden av arbeidet i prosjektet)			
Navn: Renate Slang			
Avdeling: Intensiv avdeling		Klinikk: Kirurgisk klinikk	
Telefon: 95869600		E-post: Renate_slang@hotmail.com	
<b>4. Samarbeidspartnere</b> (interne/eksterne)			
Navn	Avdeling	Klinikk/Divisjon	Institusjon
<b>5. Prosjektmål</b> (hoved- og delmål)			
<p>Studien gjennomføres for å sikre en optimal behandling av intensivpasientene. Ved å kartlegge hvor stor prosentandel av pasientene som har et blodsukker regulert innenfor normal området, kan man registrere hvorvidt det er et forbedringspotensiale i behandlingen.</p> <p>Studien vil også kunne fungere som en kontroll av rutiner ved avdelingen. Den har som formål å kartlegge om, og eventuelt hvor i behandlingsforløpet man har behov for mer fokus for å sikre pasienten optimal behandling. Den vil også kunne indikere noen forhold som bidrar til at blodsukkeret ikke blir regulert godt nok.</p> <p>Studien kan ansees som et kvalitetssikringsprosjekt der pasientenes blodsukker er i fokus.</p> <p>Dette er et studentprosjekt.</p>			
<b>6. Prosjektbeskrivelse - resymé</b> (bakgrunn, metoder, evt. resultater)			





Det har i mange år vært kjent at all form for akutt skade og sykdom kan føre til forhøyet blodsukker (blodsukker verdier høyere enn normale fysiologisk glukose verdier). WHO fastsatte i 1999 øvre grense for fastende plasma-glukose verdier hos friske til 6,1 mmol/L. Dette er en definisjon European Association for the study of diabetes også stiller seg bak. Referanse område for normalt fysiologisk plasma-glukose verdier kan variere noe, men det er ofte svært små forskjeller. Normalområdet for referanseverdiene ligger mellom 3,5-6,1 mmol/L. Blodsukkeret kan i korte perioder i løpet av døgnet avvike noe i forhold til disse verdiene, men kroppen vil raskt regulere det innenfor normalområdet igjen.

En av utfordringene vi møter hos intensivpasientene er hyperglykemi. Blodsukker kan stige som en respons på sykdom og stress, og øker proporsjonalt med skadens/sykdommens omfang. Høyt blodsukker kan virke toksisk på cellene, som igjen kan føre til organsvikt. Pasienten vil som et resultat av dette kunne få komplikasjoner, forlenget behandlingstid, økte kostnader for sykehus og mulig død. Intensivpasienter er en svært syk pasientgruppe og blodsukker utover normalområdet har vært registrert i opp til 97 % av pasientene. Et godt regulert blodsukker er en viktig faktor i intensivpasientenes behandlingsforløp.

Mild hyperglykemi har lenge vært akseptert hos kritisk syke pasienter og har vært sett på som en fordel for pasientene i den kritiske fasen av en sykdom. Nyere forskning har avkreftet dette. Behandling av intensivpasienter er et stort fagområde som utvikler seg raskt, og som krever at man regelmessig holder seg oppdatert. Fokus på behandlingen av hyperglykemi hos intensivpasienter varierer fra institusjon til institusjon. Dette er betenkelig på bakgrunn av nåværende kunnskap og forskning om viktigheten av å holde et godt regulert blodsukker når pasientene ligger på intensivavdeling.

#### Problemstilling:

1. Hvor stor prosentandel av intensivpasientene ved et universitetssykehus har et regulert blodsukker holdt innenfor anbefalte rammer i løpet av de første fem døgner ved en intensiv avdeling?
2. I hvilken grad kan ulike faktorer som medikamentene Noradrenalin, Kortison, sykdommen diabetes eller grad av sykdomsforløpet bidra til utvikling av hyperglykemi?

#### Metode:

Dette vil være en observasjonsstudie av retrospektiv design, hvor anonyme data fra pasientens journal(sekundærdata) vil benyttes. Ingen av de inkluderte pasientene vil få noen forandring i behandlingen som følge av studiet. Pasientene vil være utskrevet før datainnsamlingen finner sted. Ingen pasienter vil oppleve merbelastning i forbindelse av dette studiet.

Studien har en longitudinell design der pasienters blodglukose kartlegges. Blodsukkermålinger over en periode på 5 dager vil bli registrert. Det skal regnes ut og registreres et gjennomsnittlig blodsukker per dag for hver enkelt pasient. Samtidig vil høyest og lavest blodsukker verdi noteres. Parallelt med dette vil det registreres ulike medikamentelle og kliniske variabler som senere kan påvise eller avkrefte korrelasjoner.

Ved å benytte kvantitativ metode kan blodsukkernivåene og risikofaktorene til et stort antall intensivpasienter kartlegges, beskrives og videreformidles. Flere typer statistiske analyser vil bli anvendt der pasienter er observasjonseenheter. I tillegg til enkel deskriptiv statistikk vil det gjennomføres multipel regresjonsanalyse der dette er aktuelt.

Studiet er vurdert av REK, som konkluderer med at dette er et kvalitetssikringsprosjekt.


#### Utvalg:

Alle pasientene som deltar i studien vil være intensivpasienter jeg tidligere har deltatt i behandlingen av, og det vil derfor ikke innhentes samtykke fra hver enkelt pasient. Vanligvis kan man ikke gjøre oppslag i taushetsbelagt informasjon uten samtykke eller annet hjemmelsgrunnlag. Annet hjemmelsgrunnlag kan være at innholdet i journalene allerede er kjent, fordi man har deltatt i behandlingen av pasientene. I slike tilfeller kan informasjon fra pasient journaler hentes ut uten samtykke fra pasient. Dette er avklart og godkjent av personvernombudet for forskning.

Dette vil være en pilotstudie, og innenfor gitte rammer vil det være mulig å inkludere ca. 100 pasienter. Antallet på ca. 100 pasienter er med på å anonymisere hver enkel pasient. Ingen gjenkjennbare data vil bli registrert og pasientene vil bli holdt anonyme. Sære diagnoser eller karakteristika som kan avsløre pasientens anonymitet ekskluderes.

#### Tidsrom:

Innsamlingsperioden vil starte f.o.m. januar 2005 til d.d. Innsamlingsperioden vil strekke seg over flere år for å ha mulighet til å få med tilstrekkelig antall pasienter. Innsamling av data vil finne sted vår 2008.

	<b>Registrering av forskningsprosjekter</b>	Skjema	S.10.1	1.01
<b>8. Emneord for prosjektet, helst fra Medical Subject Heading (max. 5)</b>				
<i>Hyperglycemia rate in intensive care patients</i>				
<b>9. Prosjektperiode (fra rekruttering til og med publisering)</b>				
Oppstart: 2008		Forventet avsluttet: våren 2009		





## Registrering av forskningsprosjekter

Skjema

S.10.1

1.01

10. Prosjekttype (spørsmålene 10 – 17 må alle besvares med **Ja** eller **Nei**)

Forskerinitiert prosjekt:	Mastergrad student prosjekt	Oppdragsforskning:		
FAS-prosjekt:		Multisenterprosjekt ledet av AUS::		Multisenterprosjekt ledet eksternt:
				Evt. kommentar
11	Omfatter prosjektet bruk av personopplysninger slik som helseopplysninger, inkludert kodete opplysninger? Hvis <b>Ja</b> må AUS' meldeskjema for forsknings-, kvalitetsstudier mm fylles ut og sendes personvernombudet v/UUS.		<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nei	Personvernet er kontaktet. De ser ikke behov for at det sendes inn meldeskjema til dem da alle data er anonyme.
12	Omfatter prosjektet biobank? Hvis <b>Ja</b> , vennligst redegjør kort for detaljene		<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nei	
13a	Omfatter prosjektet genetiske undersøkelser som har diagnostiske eller behandlingsmessige konsekvenser for deltakeren? Hvis <b>Ja</b> omfattes prosjektet av bioteknologiloven og spørsmål 13b må besvares.		<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nei	
b	Omfatter prosjektet genetiske undersøkelser som kan forutsi sykdom eller påvise bærertilstand for arvelige sykdommer og som kan tilbakeføres til deltakeren? Hvis <b>Ja</b> må det gis genetisk veiledning, jfr. bioteknologiloven.		<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nei	
14	Omfatter prosjektet utprøving av legemiddel? Hvis <b>Ja</b> må søknad sendes Statens legemiddelverk (hvis ikke sponsor/oppleggsgiver har gjort det).		<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nei	
15	Omfatter prosjektet utprøving av medisinsk-teknisk utstyr? Hvis <b>Ja</b> må Medisinsk teknisk avdeling kontaktes før utstyret tas i bruk.		<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nei	
16	Skal det inngås kontrakter i forbindelse med prosjektet? Hvis <b>Ja</b> , kontakt Forskningscenteret v/daglig leder.		<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nei	
17	Er prosjektet klinisk forsøk? Dvs: Fordeier prosjektet forsøkspersonene prospektivt i behandlings- og kontrollgrupper for å undersøke årsaks-virkningsforhold mellom medisinsk intervensjon og behandlingsresultat? Hvis <b>Ja</b> må prosjektet registreres i ClinicalTrials.gov Protocol Registration System. Ved forskerinitierte prosjekter registrerer prosjektleder selv, kontakt Forskningscenteret for tilgang. Ved oppdragsforskning vil vanligvis sponsor registrere.		<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nei	
18	Utfyllende opplysninger til pkt. 11-17 ovenfor:			

<b>Avdelingsleder</b>	<b>Leder, klinikkens forskningsutvalg</b>
Godkjent dato: 11.04.08	Godkjent dato: 28.04.08
Sign. avdelingsleder:	Sign. leder, klinikkens forskningsutvalg:
<b>Avdelingen vurderer:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ønsker avdelingen å delta med sine pasienter?</li> <li>• Har avdelingen ressurser/pasienter/medarbeidere nok?</li> <li>• Er økonomien tilfredsstillende?</li> </ul>	<b>Forskningsutvalget vurderer:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Er prosjektet medisinsk/helsefaglig interessant?</li> <li>• Er det pasientgrunnlag å avse?</li> </ul> <b>Ved egeninitiert forskning også:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Er det faglige opplegget tilfredsstillende?</li> <li>• Er den faglig rådgiving tilfredsstillende?</li> </ul>

Jørgen J. Jørgensen  
 Avdelingsoverlege - dr.med.  
 Øst-Helseregionale Senter - Kirurgisk klinikk  
 Akers universitetssykehus HZ

**Registrering av forskningsprosjekter**

Skjema

S.10.1

1.01

[illegible]